

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



**ASSOCIAÇÃO ENTRE A TERAPÊUTICA COM CETUXIMAB E
BEVACIZUMAB E *OUTCOMES* EM DOENTES COM CANCRO
COLORRECTAL METASTIZADO: UM ESTUDO DE
EFECTIVIDADE COMPARATIVA EM ONCOLOGIA**

Rui Pedro Pinheiro Gonçalves Marques

Orientadores: Profª Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia

Dr. António Augusto Figueiredo Guterres Quintela

**Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Farmácia,
especialidade de Farmacoepidemiologia**

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



**ASSOCIAÇÃO ENTRE A TERAPÊUTICA COM CETUXIMAB E
BEVACIZUMAB E *OUTCOMES* EM DOENTES COM CANCRO
COLORRECTAL METASTIZADO: UM ESTUDO DE EFECTIVIDADE
COMPARATIVA EM ONCOLOGIA**

Rui Pedro Pinheiro Gonçalves Marques

Orientadores: Prof^ª Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia
Dr. António Augusto Figueiredo Guterres Quintela

Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Farmácia,
especialidade de Farmacoepidemiologia

Júri:

Presidente:

Doutor António José Leitão das Neves Almeida, Professor Catedrático e Presidente do
Conselho Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutor Francisco Jorge Batel Marques, Professor Associado
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;
- Doutor Jorge Manuel Moreira Gonçalves, Professor Catedrático
Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto;
- Doutor Luís António Marques da Costa, Professor Associado Convidado
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
- Doutor Rogério Paulo Pinto de Sá Gaspar, Professor Catedrático
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa;
- Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia, Professora Auxiliar
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Orientadora.

2020

DECLARAÇÃO

A investigação apresentada nesta tese foi conduzida inteiramente na esfera da actividade académica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e, mais especificamente, do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), a unidade funcional de Investigação e Desenvolvimento (R&D) desta instituição. A actividade investigacional foi efectuada sob a supervisão da Professora Ana Paula Martins, Professora Auxiliar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e Investigadora Principal do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), e do Dr. António Quintela, Assistente Hospitalar Graduado no Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (Hospital de Santa Maria).

Nenhuma da investigação aqui descrita foi financiada, directa ou indirectamente, por qualquer entidade governamental, não governamental, pública ou privada.

Rui Marques liderou a concepção e implementação de todos os estudos, bem como a sua discussão e análise, a interpretação dos dados e a preparação de todos os manuscritos que compõem a presente dissertação. O reconhecimento da participação de outros intervenientes foi efectuada sempre que tal se considerou aplicável.

Aos meus pais.

À Carolina.

**„Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.“**

— Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

O trajecto que, ao final de alguns anos, culminou na conclusão desta tese, não teria sido possível sem o inestimável contributo de diversas pessoas, sobre quem estas linhas serão sempre demasiado curtas para expressar todo o meu apreço e gratidão.

Em primeiro lugar, não poderia deixar de colocar a Professora Doutora Ana Paula Martins. Agradeço-lhe profundamente por, numa fase inicial, ter acreditado em todo este projecto, e também por ter aceite emprestar-me parte da sua vasta experiência e sensatez, ao ser minha orientadora nesta caminhada. Manifesto também a minha eterna gratidão para com a Professora Ana Paula por *a posteriori* se ter tornado, paulatinamente, mais do que uma orientadora científica, mas sim uma verdadeira mentora e amiga, em todas as dimensões destas palavras, e pelo companheirismo, disponibilidade, energia, valores e humanismo que a caracterizam, e que transmite, a todos e a tudo, em seu redor. De forma relacionada, agradeço também ao Professor José Cabrita por, no início deste percurso, ter feito com que os nossos trajectos se cruzassem, quando lhe apresentei as minhas ideias acerca da investigação que pretendia realizar.

Ao Dr. António Quintela, quero exprimir o meu apreço pela forma como aceitou assumir a coorientação deste projecto, reconhecendo que não terá sido tarefa fácil, primordialmente pelo facto de não se encontrar envolvido por rotina nas vicissitudes do ambiente académico. A experiência, o conhecimento clínico e o pragmatismo com que contribuiu para o planeamento e progresso da investigação foram fundamentais para o sucesso no atingimento das metas a que nos propusemos, para além da disponibilidade que sempre procurou ter para debater qualquer assunto.

À equipa do CEMBE (Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, agradeço toda a ampla colaboração na revisão sistemática e meta-análise desenvolvidas no âmbito desta tese, em particular ao Professor Doutor João Costa, pelo conhecimento específico, juízo crítico, rigor, experiência e argúcia com que pautou o seu contributo, mas também pelo companheirismo e cordialidade que sempre revelou. À restante equipa, sobretudo ao Gonçalo Duarte e ao Carmelo Sterrantino, pela competência, empenho e energia excepcional que demonstraram, o meu sincero reconhecimento. Ao Gonçalo e ao Helo,

adicionalmente, agradeço a relação de amizade que acabámos por construir no decurso das longas horas dedicadas a este trabalho.

Aos profissionais do CEFAR (Centro de Estudos e Avaliação em Saúde) da Associação Nacional de Farmácias (ANF), agradeço a doura contribuição para a análise estatística e metodológica dos estudos de *real-world data* desenvolvidos nesta tese, personificada pelo Peter Heudtlass, numa primeira fase, a quem se juntou posteriormente a Ana Rita Godinho. Ao Peter e à Rita, pessoas extraordinárias, agradeço ainda a amizade, honestidade intelectual e capacidade de trabalho que sempre manifestaram durante toda a nossa colaboração, e que foi fundamental para ajudar a guiar a investigação a bom porto.

Uma palavra muito especial também para todos os dedicados profissionais que diariamente contribuem para o tratamento dos doentes acompanhados no Hospital de Dia de Oncologia do Hospital de Santa Maria (HSM). O trabalho que desenvolvem junto dos doentes, para além da enorme competência técnico-científica que evidenciam, é de uma humanidade e compaixão assinalável a todos os níveis, que enche de orgulho qualquer pessoa que tenha a honra de privar com eles. De entre eles destaco, na equipa médica (para além do Dr. Quintela, a quem já tive a oportunidade de agradecer), a enorme pessoa que é a Helena Luna Pais, pela amizade, colaboração incondicional e pela experiência pessoal que me transmitiu, transversais a todo o trabalho desenvolvido, e o contributo solidário da Catarina Abreu, que gentilmente aceitou ceder alguns dados de doentes comuns, previamente recolhidos no âmbito de um projecto distinto.

Ainda relativamente ao Serviço de Oncologia Médica do HSM, agradeço igualmente a toda a equipa de enfermagem, personificada pelas excepcionais enfermeiras Clara Gonçalves e Albertina Moreira, pelas qualidades humanas que já elenquei, muito presentes no acompanhamento constante dos doentes durante o seu tratamento, bem como pela disponibilidade que sempre demonstraram para colaborar no processo de recrutamento e seguimento dos doentes que integraram as coortes prospectivas do estudo. Também uma palavra para o papel preponderante desempenhado pela incansável Sofia Marinho, administrativa deste serviço clínico, na triagem e recuperação dos processos clínicos em formato de papel dos doentes que integraram as coortes retrospectivas. Através de um trabalho verdadeiramente hercúleo por parte da Sofia, foi possível minimizar ao máximo a quantidade de processos

que não puderam ser recuperados, cuja indisponibilidade poderia ter comprometido seriamente a qualidade da análise de efectividade clínica, na sua componente que dependia de informação neles contida.

Aos doentes que participaram no estudo de avaliação de qualidade de vida, e a todos os outros doentes, familiares ou cuidadores com quem tive a oportunidade e o privilégio de contactar ao longo deste trajecto, o meu muitíssimo obrigado. Obrigado pela coragem, força interior e dimensão humana, pela visão que me emprestaram do “outro lado do espelho” e, acima de tudo, por me recordarem continuamente de que é por eles, e para eles, que todos os dias devemos trabalhar, enquanto profissionais de saúde. Esta experiência e ensinamento será algo que transportarei transversalmente para o resto da vida, e que vai muito para além de qualquer conhecimento científico e metodológico que tenha adquirido.

Aos meus colegas no Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, aos actuais e a todos os que já deixaram o Serviço, deixo também a minha profunda gratidão, pela sua empatia, amizade e companheirismo. Estas palavras estendem-se aos vários departamentos que o constituem, mas dirigem-se muito particularmente aos profissionais do Sector de Farmacotecnia, onde me incluo, que pela sua constante alegria, espírito de equipa, resiliência, abnegação, e procura contínua de melhoria, constituem um exemplo diário, mesmo em face da adversidade e de alguma falta de reconhecimento com que por vezes se deparam. À Ana Cristina Castro, farmacêutica destacada por este sector para dar apoio ao Serviço de Oncologia, uma palavra adicional pelo interesse no projecto e pelo auxílio no recrutamento de doentes.

Agradeço ao departamento de Sócio-Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), na pessoa do seu Presidente, Professor Doutor Rogério Gaspar, por me ter tão condignamente acolhido. Ao Professor Rogério agradeço ainda as suas sempre oportunas e doutas considerações, bem como as palavras motivadoras. À minha “coorte” da FFUL, equipa multifacetada e tão brilhantemente reunida pela Professora Ana Paula, constituída pelos “companheiros de luta” Ana Araújo, Carla Torre, Cristina Lopes, João Pedro Aguiar, Labib Almusawe, Marta Carvalho, e agora também Paula Barão, a nossa última aquisição, agradeço a amizade e o constante espírito de equipa e de entreaajuda. À Carla, que teve o mérito de ser a primeira da nossa coorte a

atingir o “*outcome* de interesse”, agradeço ainda os sábios conselhos e preciosa ajuda, uma vez que, qual irmã mais velha, teve a seu cargo a difícil tarefa de trilhar um caminho desconhecido, e que por isso tornou menos tortuoso para todos que foram seguindo os seus passos.

Finalmente, agradeço aos meus pais e família pelo multifacetado exemplo que me proporcionaram, e pelos valores e afecto que sempre me transmitiram e que ajudaram a moldar o ser Humano que há em mim e, em especial, à Carolina, uma grande Mulher, por ter aceite ser a minha indefectível companheira de viagem, num percurso bem mais longo e sinuoso do que o importante episódio que representa esta tese. Obrigado ainda a todos os meus amigos, por todas as palavras de incentivo e pelo facto de serem uma presença contínua, tanto nas ocasiões mais gratificantes vividas ao longo de todo este trajecto, como nas inevitáveis fases de menor motivação, felizmente escassas e transitórias.

ÍNDICE DE CONTEÚDOS

Publicações e Comunicações Científicas	16
Resumo	18
<i>Abstract</i>	19
Lista de siglas e acrónimos	20
CAPÍTULO 1. Introdução geral	25
CAPÍTULO 1.1. Efectividade Comparativa em Oncologia: um instrumento para a geração de evidência em contexto de utilização real do medicamento	27
CAPÍTULO 1.2. Estado da arte na terapêutica do cancro colorrectal metastizado: da cirurgia à terapêutica dirigida	47
CAPÍTULO 1.3. Objectivos e contextualização da tese	71
CAPÍTULO 2. Síntese de evidência na terapêutica do CCRm – Revisão Sistemática e Meta- Análise	95
CAPÍTULO 2.1. <i>Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A Systematic review and Meta-Analysis</i>	97
CAPÍTULO 3. Geração de evidência na terapêutica do CCRm – <i>Patient-Reported Outcomes:</i> cetuximab vs bevacizumab	129
CAPÍTULO 3.1. <i>Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life for cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a prospective cohort study</i>	131
CAPÍTULO 4. Geração de evidência na terapêutica do CCRm – <i>Outcomes</i> de Efectividade Clínica: cetuximab vs bevacizumab	161
CAPÍTULO 4.1. <i>Cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a comparative effectiveness study</i>	163
CAPÍTULO 5. Discussão geral	213
CAPÍTULO 5.1. Efectividade Comparativa na terapêutica do cancro colorrectal metastizado: enquadramento dos resultados da investigação no algoritmo terapêutico da patologia	215
CAPÍTULO 5.2. Investigação em Efectividade Comparativa: obstáculos metodológicos, desafios actuais, perspectivas futuras	239
ANEXOS	279
ANEXO I. Autorização da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (Processo Nº 195/15)	281
ANEXO II. Aprovação da Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd), por intermédio da Autorização n.º 5851/2016	282
ANEXO III. Questionário EORTC QLQ-C30, versão 3 (questionário global, ou “core”)	285
ANEXO IV. Questionário EORTC QLQ-CR29, versão 2.1 (módulo específico para cancro colorrectal)	287

PUBLICAÇÕES E COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS

PUBLICAÇÕES

- Marques RP, Godinho AR, Heudtlass P, Pais HL, Quintela A, Martins AP. Cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a comparative effectiveness study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(5):1321-1334. doi:10.1007/s00432-020-03167-0.
- Marques RP, Heudtlass P, Pais HL, Quintela A, Martins AP. Patient-reported outcomes and health-related quality of life for cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a prospective cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(7):1719-1728. doi:10.1007/s00432-019-02924-0.
- Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, Costa J. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118(10):54-62. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.08.006.

COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS

- Marques RP, Godinho AR, Heudtlass P, Pais HL, Quintela A, Martins AP. Cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a comparative effectiveness and patient-reported outcomes multicohort study. [submetido para apresentação na Conferência Europeia do ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Milão, 14 a 18 de Novembro de 2020].
- Marques RP, Heudtlass P, Pais HL, Quintela A, Martins AP. Patient-reported outcomes and health-related quality of life for cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a prospective cohort study. [aceite para

apresentação na Conferência Europeia do ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement). Barcelona, 16 a 18 de Novembro de 2020].

- Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, Costa J. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX/FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. XXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y del XIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). Lisboa, 12 de Setembro de 2018.
- Marques RP, Martins AP, Filipe HM, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Costa J. Comparative Effectiveness (CER) in current treatment for mCRC – assessments for evidence synthesis & generation. XLVII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia. Coimbra, 4 de Fevereiro de 2017.
- Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, Costa J. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary data from a systematic review and meta-analysis. 8th iMed.Ulisses Postgraduate Students Meeting and 1th I3DU Meeting – Pharmacoepidemiology and Social Pharmacy Panel. Lisboa, 15 de Julho de 2016.
- Marques RP, Martins AP. Cetuximab versus Bevacizumab – Addressing Outcomes on Current Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. 5th iMed.Ulisses Postgraduate Students Meeting – Pharmacoepidemiology and Social Pharmacy Panel. Lisboa, 18 de Julho de 2013.
- Marques RP, Martins AP. Estudos de Efectividade Comparativa em Oncologia. I Reunião da Primavera da Sociedade Portuguesa de Farmácia Clínica e Farmacoterapia. Lisboa, 20 de Abril de 2013.

RESUMO

A existência de lacunas de evidência no conhecimento farmacoterapêutico constitui um importante obstáculo na optimização dos cuidados de saúde. No **Capítulo 1**, é apresentado um exemplo paradigmático desta incerteza, a terapêutica do cancro colorrectal metastizado (CCRm), onde persistem dúvidas acerca da sequência ideal no tratamento com cetuximab e bevacizumab, e de quais os esquemas de quimioterapia mais favoráveis na conjugação com os anticorpos. Perante este contexto, o objectivo fundamental da investigação consistiu na abordagem de aspectos críticos de incerteza no tratamento do CCRm, utilizando ferramentas de geração e síntese de evidência comparativa. No **Capítulo 2**, é descrita uma revisão sistemática com meta-análise, que investigou a comparação entre quimioterapia tripla (FOLFOXIRI) e dupla (*standard of care*), em associação ou não com estes anticorpos. Esta, que agregou resultados de 8 ensaios clínicos aleatorizados, integrando 1732 doentes, identificou benefícios significativos na actividade clínica do triplete. Nos **Capítulo 3 e 4**, são reportados dois estudos observacionais de coorte conduzidos em ambiente hospitalar. O primeiro, um estudo prospectivo com 44 indivíduos, quantificou e comparou *outcomes* reportados pelos doentes sob terapêutica com cetuximab ou bevacizumab. Aqui, foi possível observar que a utilização de cetuximab, ao contrário da de bevacizumab, esteve associada a uma degradação progressiva na qualidade de vida dos indivíduos em investigação. No segundo, maioritariamente retrospectivo, foram avaliados e comparados *outcomes* de efectividade clínica dos fármacos em 311 doentes. Neste estudo, foi possível observar um desempenho globalmente equivalente de ambos os medicamentos, excepto no subgrupo de doentes com tumores do cólon direito, onde a utilização de bevacizumab conduziu a *outcomes* mais favoráveis. Finalmente, no **Capítulo 5** é discutido o enquadramento dos resultados da investigação no algoritmo terapêutico da patologia, bem como analisados obstáculos, e emitidas recomendações para a optimização do importante papel que os estudos de efectividade comparativa deverão desempenhar no desenvolvimento do conhecimento clínico.

Palavras-chave: Efectividade Comparativa, *Outcomes* Reportados pelo Doente, Cancro Colorrectal Metastizado, Cetuximab, Bevacizumab.

ABSTRACT

The existence of evidence gaps in pharmacotherapeutic knowledge can compromise the optimisation of health care delivery. A prime example of such gaps is presented in **Chapter 1**, through the case of the therapeutic approach of metastatic colorectal cancer (mCRC). In mCRC, uncertainty persists regarding the optimal treatment sequence with cetuximab and bevacizumab, and about the ideal chemotherapy backbone for combining these antibodies. Therefore, the paramount objective of this investigation consisted in addressing critical uncertainty issues in mCRC treatment, by using methodological tools designed for the generation and synthesis of comparative evidence. In **Chapter 2**, a systematic review with a meta-analysis, comparing triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (standard of care) chemotherapy – whether with or without antibody therapy –, is described. Eight randomised clinical trials were included, comprising 1732 patients and, in pooled analysis, FOLFOXIRI was associated with improvements in efficacy outcomes and overall clinical benefit. Through **Chapters 3 and 4**, two observational cohort studies, conducted in a hospital setting, are reported. The first one, a prospective study of 44 participants, measured and compared patient-reported outcomes of individuals treated with cetuximab or bevacizumab. In this analysis, cetuximab-containing regimens, unlike bevacizumab, led to a progressive negative and meaningful impact in the quality of life of the observed patients. In the second study, mainly retrospective, 311 individuals treated with one of the drugs were assessed for clinical effectiveness outcomes. This study provided evidence suggesting bevacizumab and cetuximab lead to similar clinical effectiveness in mCRC, except for the subgroup of patients with right-sided primary tumours, where cetuximab seemed to show considerably poorer outcomes. Lastly, in **Chapter 5**, these results are discussed in light of the current mCRC treatment paradigm, and methodological and operational hurdles are addressed, while proposing several recommendations for leveraging the key role of comparative effectiveness research in the continuous development of clinical knowledge.

Keywords: Comparative Effectiveness, Patient-Reported Outcomes, Metastatic Colorectal Cancer, Cetuximab, Bevacizumab

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADCC – Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos
AE – Evento Adverso
AIM – Autorização de Introdução no Mercado
AINE – Anti-inflamatório não esteroide
AIO – *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* (consórcio para investigação em Oncologia)
AL – *Adaptive Licensing*
ARRA – *American Recovery and Reinvestment Act of 2009*
ASCO – Sociedade Americana de Oncologia Clínica
ASCO-NHB – *ASCO Value Framework Net Health Benefit score*
BRAF – *V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*
CALGB-SWOG – *Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group* (consórcio para investigação em Oncologia)
CAML – Centro Académico de Medicina de Lisboa
CAPIRI – Esquema de quimioterapia constituído por capecitabina e irinotecano
CAPOX – Esquema de quimioterapia constituído por capecitabina e oxaliplatina
CAR-T cells – *Chimeric Antigen Receptor T Cells*
CBR – Taxa de Benefício Clínico
CCR (CRC) – Cancro Colorrectal
CCRM (mCRC) – Cancro Colorrectal metastizado
CEA – *Carcinoembryonic antigens*
CER – Investigação em Efectividade Comparativa
CI – Intervalo de Confiança
CHULN – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte
CIN – Instabilidade cromossómica
CMS – *Consensus Molecular Subtypes (of colorectal cancer)*
CNPD – Comissão Nacional de Protecção de Dados
COX-2 – Ciclo-oxigenase tipo 2
CR – Resposta Completa
CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTLA-4 – *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*
CUBICC – *Cetuximab versus Bevacizumab: a Comparative effectiveness study in Colorectal cancer*
DATS – Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DpR – *Depth of Response*
ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGF(R) – (Receptor do) Factor de Crescimento Epidérmico
EHR – Registos de Saúde Electrónicos
EMA – *European Medicines Agency*
ENCePP – *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*
EO – Estudos Observacionais
EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
ERBB2 – *Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2*

ERK – *Extracellular signal-regulated kinase*
ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica
ESMO-MCBS – *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*
ETS – *Early Tumour Shrinkage*
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *United States Food and Drug Administration*
FOLFIRI – Esquema de quimioterapia constituído por 5-FU, leucovorina/ácido folínico e irinotecano
FOLFOX – Esquema de quimioterapia constituído por 5-FU, leucovorina/ácido folínico e oxaliplatina
FOLFOXIRI – Esquema de quimioterapia constituído por 5-FU, leucovorina/ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano
GERCOR – *Multidisciplinary Oncology Cooperative Group*
GHS – *Global Health Status*
GRACE – *Good Research for Comparative Effectiveness*
GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HARMONY – *Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology*
HER – Receptor do Factor Epidérmico Humano
HR – *Hazard Ratio*
HRQoL (QVRS) – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
IgG – Imunoglobulina G
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde
IOM – *Institute of Medicine*
IPD – *Individual Participant Data*
IV – Intravenoso
ITT – *Intention-to-treat*
KRAS – *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
LDH – Lactato desidrogenase
LV – Leucovorina
mAb – Anticorpo monoclonal
MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*
mCODE – *Minimal Common Oncology Data Elements*
MEK – *Mitogen-activated protein kinase kinase*
MET – *Tyrosine-protein kinase Met oncogene*
mGPS – *Modified Glasgow Prognostic Score*
MRR – Taxa de Ressecção de Metástases
MSI – Instabilidade dos microssatélites
NGS – *Next-generation sequencing*
NNT – *Number Needed to Treat*
NNTB – *Number Needed to Treat to Benefit*
NNTH – *Number Needed to Treat to Harm*
NRAS – *Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*
OCDE (OECD) – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS (WHO) – Organização Mundial de Saúde
ORR – Taxa de resposta objectiva
OS – Sobrevida Global

OTU – *Overall Treatment Utility*
QALY – *Quality-Adjusted Life Year*
QLQ-C30 – *Quality of Life Questionnaire Core 30 items*
QLQ-CR29 – *Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer 29 items*
QoL – *Qualidade de Vida*
PAES – *Post-authorisation efficacy studies*
PAP – *Programa de Acesso Precoce*
PASS – *Post-authorisation safety studies*
PD – *Doença Progressiva*
PD-1 – *Programmed cell death protein 1*
PD-L1 – *Programmed cell death ligand-1*
PDCA – *Plan, Do, Check, Act*
PDGFR α – *Platelet-Derived Growth Factor Receptor α*
PFS – *Sobrevida Livre de Progressão*
PIB – *Produto Interno Bruto*
PI3K – *Phosphoinositol 3 kinase*
PR – *Resposta Parcial*
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PRO – *Outcomes Reportados pelo Doente*
PROSPERO – *International prospective register of systematic reviews*
PS – *Performance Status (ECOG)*
PTEN – *Phosphatase and tensin homolog*
QT – *Quimioterapia*
RAM – *Reacção Adversa Medicamentosa*
RAS – *Rat sarcoma viral oncogene homolog* (subfamília de proteínas)
RCT – *Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado*
RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RON – *Registo Oncológico Nacional*
RR – *Risk Ratio*
RT – *Radioterapia*
RTK – *Receptor tyrosine kinase*
RWD – *Real-world data*
R&D – *Research & Development*
SAMPL – *Statistical Analyses and Methods in the Published Literature*
SD – *Doença Estável*
SIATS – *Sistema de Informação para a Avaliação de Tecnologias de Saúde*
SiNATS – *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde*
STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
TGF- β – *Transforming growth factor β*
TNM – *Tumor, node, metastasis* (sistema de classificação de tumores)
TS – *Tecnologia(s) de Saúde*
TTF – *Time to Treatment Failure*
VBHC – *Value-Based Health Care*
VEGF(R) – *(Receptor do) Factor de Crescimento do Endotélio Vascular*
WGS – *Whole-genome sequencing*
WT – *Wild-type* (gene na sua forma não mutada)
WTP – *Willingness to Pay*

5-FU – 5-Fluorouracilo

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO GERAL

CAPÍTULO 1.1

**EFFECTIVIDADE COMPARATIVA EM ONCOLOGIA: UM INSTRUMENTO
PARA A GERAÇÃO DE EVIDÊNCIA EM CONTEXTO DE UTILIZAÇÃO REAL
DO MEDICAMENTO**

1.1.1. “EFFICACY-EFFECTIVENESS GAP” E A NECESSIDADE DE DADOS DE UTILIZAÇÃO REAL DO MEDICAMENTO

“If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art.” Sir William Osler, 1892

As considerações de Sir William Osler, médico canadiano e um dos pais da Medicina moderna, que remontam aos finais do Século XIX, terão permanecido válidas por grande parte do século seguinte. Com efeito, apenas nas mais recentes décadas, com a evolução dos conhecimentos a nível genético e através do emergir de disciplinas como a Farmacogenética e a Farmacogenómica, a comunidade científica conseguiu firmar as pedras basilares que permitiram começar a solucionar a questão evidenciada por Osler. Actualmente, a identificação de características individuais que permitam estabelecer correlações directas com a variabilidade de resposta às diferentes terapêuticas começa a ser uma realidade, sobretudo na área da Oncologia.^{1,2,3} Não obstante, a aplicação destes conceitos não é ainda universal, e observam-se carências no escrutínio deste género de variáveis em muitos dos dados experimentais obtidos em Ensaio Clínicos Aleatorizados e Controlados (RCT) que analisam e comparam diferentes intervenções e tecnologias de saúde. Com efeito, na definição dos *endpoints* de um RCT e na determinação dos *outcomes* clínicos – tradicionalmente variáveis quantificadoras de eficácia e segurança – decorrentes de uma intervenção, são sobretudo consideradas estimativas das médias ou medianas globais, subvalorizando e diluindo a influência da variabilidade interindividual nos resultados.^{1,2,4}

Por outro lado, o desenho e as condições, altamente controladas, em que decorrem os RCT de Fase III que suportam habitualmente a submissão de Autorizações de Introdução do Mercado (AIM), levam à sua catalogação como *gold standard* da validade interna no que diz respeito a estudos com medicamentos. No entanto, em função directa destas características, as populações onde são conduzidos são, na sua generalidade, substancialmente diferentes daquelas onde o fármaco em estudo será efectivamente utilizado após a eventual concessão de AIM. A sua validade externa e, consequentemente, a generalização dos seus resultados, sofrem assim, por definição, de limitações que não podem ser negligenciadas.^{5,6} Os apertados critérios de inclusão

e exclusão que regem a seleção dos participantes nos RCT impossibilitam habitualmente a inclusão de populações pediátricas, geriátricas, com comorbilidades associadas, ou sob outras terapêuticas concomitantes, quer por motivos éticos, quer por possível compromisso da validade interna do estudo. Factores sociodemográficos como a raça, etnia e *status* socioeconómico contribuem frequentemente para a falta de representatividade externa das populações experimentais. A padronização da prescrição e a adesão dos doentes à terapêutica estão também notavelmente facilitadas no ambiente experimental face à prática clínica convencional, dificultando a transposição dos resultados de eficácia e segurança para o “mundo real”. ^{7,8,9,10,11,12}

Intimamente relacionada com a problemática da variabilidade interindividual abordada anteriormente, a detecção de determinantes genéticos, epigenéticos e fenotípicos que tenham potencial para alterar o perfil benefício-risco do fármaco em indivíduos específicos, revela-se frequentemente insuficiente na comum abordagem dos ensaios clínicos explanatórios. Estas características individuais, para além de poderem contribuir para uma fraca sensibilidade intrínseca à terapêutica, influenciam muitas vezes o perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos, podendo ter impacto a nível da frequência e magnitude dos *outcomes*, tanto a nível de efectividade como de segurança. ^{4,7,13} A ausência de resposta à terapêutica é particularmente problemática em intervenções com elevado potencial para a ocorrência de Reacções Adversas Medicamentosas (RAM), como é o caso das terapêuticas oncológicas, onde é essencial excluir *a priori* doentes não respondedores, de forma a minimizar a população exposta à sua toxicidade.

Adicionalmente, o potencial de fármacos que sejam apenas activos em subpopulações restritas corre o risco de ser negligenciado através dos resultados dos RCT, uma vez que a sua actividade num grupo específico poderá eventualmente ser diluída pelo total dos participantes do ensaio. ¹³ O caso do cetuximab, um inibidor do EGFR (Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico), é paradigmático deste risco. Aprovado em 2004 para o cancro colorrectal metastizado, o seu valor terapêutico acrescentado era inicialmente considerado modesto. Análises conduzidas durante o período pós-comercialização do fármaco, e divulgadas cerca de três anos após a sua AIM inicial ter sido concedida pela FDA, demonstraram que os tumores dos doentes que apresentavam mutações num biomarcador genético, denominado KRAS, não

respondiam adequadamente à administração desta classe de inibidores.¹⁴ Com efeito, verificou-se que a mediana da Sobrevida Global dos doentes *wild-type* era consideravelmente superior à dos doentes mutados (23,5 meses *versus* 15,4 meses), segundo análises retrospectivas aos ensaios clínicos anteriores a esta descoberta. Por conseguinte, a possibilidade de selecção destes doentes, quando conhecida, veio otimizar de forma significativa os ganhos em saúde resultantes da terapêutica com este anticorpo.¹⁵

Existe também uma notável escassez de dados de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS) obtidos através da experiência dos indivíduos em investigação clínica. Não obstante a sua avaliação ser cada vez mais considerada primordial na aferição do valor terapêutico das tecnologias de saúde, a frequência da inclusão deste tipo de elementos nas fases de desenvolvimento clínico do ciclo de vida de um medicamento fica ainda aquém do que seria desejável.^{16,17} Na generalidade, a informação obtida através dos *outcomes* clínicos reportados pelos investigadores no seio de um RCT não reflecte de forma rigorosa a experiência dos doentes que são alvo da intervenção terapêutica, sobretudo no que diz respeito a terapêuticas oncológicas. Efectivamente, os dados de segurança quantificados classicamente através de instrumentos padronizados como os CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) não são considerados como substitutos adequados da medição de *Outcomes* Reportados pelo Doente (PRO). Assim sendo, a ausência de informação sobre estes últimos compromete invariavelmente a adequada averiguação da tolerabilidade das intervenções e, consequentemente, do seu perfil benefício-risco.^{18,19,20,21}

Por outro lado, as limitações temporais e amostrais inerentes aos ensaios clínicos anteriores à aprovação de um medicamento apenas permitem vislumbrar parte do quadro geral, sobretudo no que concerne à sua segurança. Com efeito, reacções adversas pouco frequentes, ou que apenas se manifestem após o período de *follow-up* considerado para o ensaio, podem ser, desta forma, negligenciadas. A avaliação contínua do perfil benefício-risco dos fármacos é uma necessidade que não pode ser satisfeita exclusivamente através deste tipo de estudos, circunscritos no tempo e no contexto. Apenas a condução de estudos pós-comercialização pode efectivamente preencher esta lacuna.⁵

Relativamente à comparação de intervenções terapêuticas competitivas para um dado contexto clínico, não são habitualmente incluídas na fase experimental do ciclo de vida do medicamento quaisquer avaliações de custo-efectividade ou custo-utilidade. Estas, que têm assim de ser realizadas apenas após a entrada dos fármacos no mercado, são de sobremaneira relevantes para a decisão clínica no contexto de utilização real do medicamento. Assentes no cruzamento de dados de eficácia e/ou efectividade com custos directos, indirectos e intangíveis associados às intervenções, os estudos farmacoeconómicos permitem correlacionar valor clínico e encargos financeiros subjacentes às diferentes opções terapêuticas. Desta forma, tornam também possível uma diferenciação de cariz económico entre tecnologias de saúde que resultam em *outcomes* clínicos similares ou com diferenças pouco disruptivas.²²

Adicionalmente, uma proporção significativa dos RCT utilizados para sustentar concessões de AIM não envolve comparações directas de terapêuticas competitivas que sejam suficientemente relevantes ou inequívocas do ponto de vista clínico. Este fenómeno, cuja génese é multifactorial, pode ser parcialmente explicado pelo recurso a ensaios clínicos pouco ambiciosos e por isso desenhados apenas para a detecção de não inferioridade, e também pela escolha de comparadores que não constituem o *gold standard* da terapêutica num determinado contexto, ou que deixaram de o ser após o planeamento do ensaio.^{23,24,25} Por outro lado, e de modo cada vez mais determinante, a introdução pelas autoridades regulamentares de regimes de aprovação acelerada de medicamentos representa um factor primordial na origem desta insuficiência. Neste tipo de programas, implementados para tornar rapidamente disponíveis – sobretudo a doentes com condições clínicas graves como os oncológicos ou hemato-oncológicos – alguns fármacos potencialmente promissores, é alterado o paradigma regulamentar da aprovação inicial essencialmente baseada em RCT de Fase III, e suportada na avaliação de *endpoints* reconhecidamente sólidos, como a Sobrevida Global (OS). Desta forma, é viabilizada a obtenção de aprovações fundamentadas em ensaios clínicos de menor dimensão, frequentemente sem grupo comparador directo (aumentando assim a eficiência do recrutamento de doentes) e com recurso apenas a *endpoints* de eficácia intermédios, mais rápidos de atingir, mas menos robustos, como a PFS (Sobrevida Livre de Progressão) ou taxas de resposta. O menor grau de exigência requerido para a informação de suporte gera inevitavelmente lacunas na evidência existente aquando do

momento da concessão da AIM inicial, como contraponto de um acesso mais precoce a estas terapêuticas inovadoras.^{26,16,27}

Na ausência de comparações *head-to-head*, a comparação indirecta das intervenções, após ajustamento estatístico, é uma opção cada vez mais usada. No entanto, a sua perfeita aplicabilidade é limitada, uma vez que as condições metodológicas ideais para a adequada equiparação entre estudos conduzidos em populações diferentes muitas vezes não se verificam.²⁸ Com efeito, quando avaliada a coerência entre comparações directas e indirectas de diversas tecnologias de saúde competitivas, foi detectada inconsistência, com significado estatístico, nos resultados de cerca de 14% das comparações indirectas analisadas, o que demonstra um grau de falibilidade importante no que diz respeito a esta estratégia.²⁹

A carência de dados anteriormente descrita traduz-se variadas vezes em incertezas na evidência clínica que suporta a decisão terapêutica. Estas dificultam de sobremaneira o processo de hierarquização dos fármacos na construção de recomendações orientadoras da sua utilização e, conseqüentemente, a racionalização e optimização do arsenal terapêutico ao serviço dos profissionais de saúde e dos doentes. Assim sendo, torna-se fundamental a sistematização de estratégias que permitam preencher as lacunas de conhecimento que resultam da integração, no “mundo real”, dos resultados experimentais dos diversos fármacos, à medida que estes vão ganhando o seu lugar na prática clínica diária.

1.1.2. EFECTIVIDADE COMPARATIVA — UMA FERRAMENTA AO SERVIÇO DA RACIONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

O perfil benefício-risco de um fármaco constitui-se como um conceito evolutivo e não estático. Como anteriormente discutido, o conhecimento obtido acerca dos medicamentos num contexto experimental prévio à AIM nem sempre pode ser totalmente transposto para a prática clínica convencional, ou por vezes subsistem incertezas na evidência acumulada até este ponto. Como tal, é necessário que estudos

desenvolvidos após a comercialização complementem os dados obtidos previamente em dois aspectos primordiais: a conversão de eficácia em efectividade, e a determinação do perfil de segurança completo do fármaco.^{5,7}

No que diz respeito ao conhecimento adequado do perfil de segurança alargado do medicamento, a instituição de planos de gestão e mitigação do risco, cuja necessidade foi já impulsionada pelas autoridades regulamentares europeias e norte-americanas, deverá contribuir de forma relevante para a resposta a esta questão.⁷ O reconhecimento dessa importância culminou, a nível europeu, na aprovação de nova legislação sobre Farmacovigilância (aplicável desde 2012), que enfatiza o carácter indispensável da avaliação contínua do perfil de risco, abrangendo a totalidade do ciclo de vida do medicamento.³⁰

A problemática das insuficiências de evidência na transposição de eficácia para efectividade será, porventura, mais complexa. Para além de todos os aspectos inerentes à necessidade de generalização de informação com reconhecidas limitações intrínsecas ao nível da validade externa, existe uma crescente exigência para que os dados acerca das tecnologias de saúde sejam adequadamente comparáveis num dado contexto terapêutico. Apenas este exercício de comparabilidade poderá assegurar que tanto os reguladores, como as entidades clínicas e não clínicas, decisoras e pagadoras, ou a sociedade e os próprios doentes, tenham a capacidade de discernir, com a máxima evidência, qual a intervenção que deverá oferecer melhores garantias de efectividade, e em que circunstâncias é que essa efectividade poderá ser potenciada.^{31,32}

A metodologia de investigação desenvolvida para responder a estas prementes questões tornou-se conhecida como Investigação em Efectividade Comparativa, ou CER (*Comparative Effectiveness Research*). Por definição, o objectivo primordial desta metodologia consiste na geração e síntese de evidência, que permita comparar directamente o binómio benefício-risco de diferentes intervenções competitivas, em doentes representativos da prática clínica habitual.^{33,34}

O grande impulso para o desenvolvimento da CER foi dado em 2009 e 2010, nos Estados Unidos da América, através da aprovação pelo Congresso americano (suportada pela administração de Barack Obama) de duas peças legislativas que conferiram base legal e financiamento a esta iniciativa, a *American Recovery and Reinvestment Act of 2009* (ARRA)³⁵ e a *Patient Protection and Affordable Care Act* (ACA).³⁶ A ARRA, cuja

aprovação constituiu de facto o passo fundamental para a afirmação cabal da iniciativa, não só garantiu a alocação estatal de 1,1 mil milhões de dólares americanos para o seu financiamento, como também determinou a criação de um conselho federal para a CER e incumbiu uma Organização Não Governamental, o *Institute of Medicine* (IOM), de coordenar a definição de prioridades de investigação e a atribuição de recursos.³³ A criação de um centro dedicado exclusivamente à promoção e desenvolvimento de estudos de efectividade comparativa, o *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI) foi determinada na ACA, em 2010, e constituiu o lógico passo seguinte nesta iniciativa de concertação nacional.³⁷

Em resposta ao repto governamental, o IOM, em conjunto com vários especialistas e instituições, produziu um relatório, intitulado “*Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*”, onde foram definidas linhas orientadoras sobre a CER e determinada uma extensa lista de investigação prioritária, apelando ao envolvimento de instituições, prestadores de cuidados, e doentes nesta iniciativa. A investigação em Oncologia / Hematologia foi considerada uma das áreas prioritárias, abrangendo naturezas tão diversas como a prevenção, diagnóstico, terapêutica, factores de prognóstico, biomarcadores e genética.^{34,38} Vários especialistas, apoiados pelo *National Cancer Institute*, deram também o seu contributo neste contexto particular, através da identificação de importantes lacunas de evidência clínica na terapêutica oncológica actual. De entre estas, um dos principais destaques foi dado à terapêutica do cancro colorrectal metastizado, sobretudo no que respeita à utilização de terapêutica dirigida a alvos moleculares e à validação de biomarcadores.³⁹ Esta temática específica será desenvolvida posteriormente no presente capítulo, e constitui o cerne da investigação descrita nos capítulos seguintes deste documento.

Na operacionalização da CER em Oncologia, vários instrumentos estão à disposição do investigador, tanto no que diz respeito à geração de evidência, como à síntese e sistematização do conhecimento científico existente, e a sua aplicabilidade depende de uma multiplicidade de factores.⁴⁰ As principais ferramentas metodológicas que podem ser utilizadas para ambos os propósitos encontram-se descritas na Tabela 1, que pode ser consultada na página seguinte.

Objectivo	Metodologia	Principais características
Geração de evidência	(R)CT (pragmáticos) académicos ou institucionais	Ensaio clínico conduzido em populações específicas ou grandes RCT de Fase IV (com análise de subgrupos), ambicionando superior validade externa em relação aos ensaios pré-comercialização (explanatórios).
	Estudos de coorte e outros estudos observacionais	Não aleatorizados (incapacidade para controlar confundimentos desconhecidos), mas com vantagens no custo, exequibilidade e ética face aos RCT; possível recurso a bases de dados de dimensão populacional; dificuldade no acesso a dados de qualidade (viés de informação).
	Estudos de qualidade de vida (PRO)	Avaliação da experiência dos doentes e da tolerabilidade da terapêutica; necessidade de desenhos prospectivos para adequada recolha de dados.
Síntese de evidência	Revisões sistemáticas e meta-análises	Capacidade de sumarizar múltiplos estudos de pequenas dimensões; metodologia rigorosa; estudos necessitam de preencher critérios de comparabilidade.
	Modelos de custo-efectividade e custo-utilidade	Dificuldade em avaliar custos (sobretudo indirectos e intangíveis) e qualidade de vida; necessitam de validação clínica independente.
	Guidelines para aplicação clínica	Medicina baseada na evidência; dificuldade na construção de consensos; requerem revisão periódica.

Tabela 1 – Instrumentos para estudos de efectividade comparativa ^{41,42}

1.1.3. ESTUDOS DE Efectividade Comparativa em Oncologia – Potencial e Limitações dos Estudos Observacionais

Como referido anteriormente, os ensaios clínicos aleatorizados e controlados são o paradigma da validade interna para a produção de evidência. Na sua aplicação durante a fase pós-comercialização, estes têm a capacidade de ser conceptualmente mais flexíveis, e podem ser desenhados de forma a mitigar questões que comprometam a sua validade externa, conduzindo-os, tanto quanto possível, no chamado “*real-life setting*”, e conservando simultaneamente parte da sua validade interna. Apesar da efectividade nem sempre poder ser avaliada desta forma, seria lógico que constituíssem a ferramenta principal para a condução de estudos *head-to-head* entre terapêuticas oncológicas consideradas equivalentes.^{43,44,45} No entanto, como demonstrado por Mailankody e Prasad, através da projecção de custos e dimensão amostral necessária para um conjunto de possíveis ensaios clínicos pragmáticos no âmbito da CER em Oncologia, o elevado investimento requerido e o grande número de indivíduos a recrutar comprometem, de forma quase inexorável, a exequibilidade de muitas investigações.⁴⁶ A metodologia experimental, que se pretendia como um dos grandes pilares da investigação de efectividade comparativa, enfrenta desta forma vários obstáculos a nível da sua operacionalidade e eficiência, que têm de ser ultrapassados de forma a promover a sua generalização. No entanto, em determinadas circunstâncias, o custo da condução de um RCT pragmático pode representar apenas uma fracção do prejuízo para a sociedade de não ter uma resposta clara a uma dada questão.^{44,47}

Suportado nestas legítimas preocupações da comunidade científica, o recurso a Estudos Observacionais (EO) desenhados, conduzidos e analisados de forma adequada e metódica, com formulação prévia de hipóteses, tem sido progressivamente encarado como uma alternativa cada vez mais fiável e rigorosa para a produção de dados de evidência.^{42,47,48} O fértil desenvolvimento, durante os últimos anos, de orientações metodológicas para a condução de Estudos Observacionais tem fortalecido esta ideia, destacando-se a este nível as iniciativas STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*),⁴⁹ os princípios GRACE (*Good Research for*

Comparative Effectiveness), ⁵⁰ e as *guidelines* da ENCePP (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*). ⁵¹

Face à sua diferença de natureza conceptual, a investigação observacional apresenta algumas vantagens importantes em relação à metodologia experimental clássica na determinação da efectividade terapêutica. Ao poderem apresentar critérios de elegibilidade mais latos, os estudos observacionais permitem que os indivíduos envolvidos sejam mais representativos da prática clínica habitual, dado que, em teoria, todos os doentes que foram seleccionados no decurso da actividade assistencial diária para receber determinada intervenção poderão ser incluídos na investigação. Cria-se assim a possibilidade de analisar os *outcomes* da intervenção em diferentes subgrupos populacionais que não são habitualmente recrutados para ensaios clínicos, e cuja inclusão na prática clínica é invariavelmente efectuada, apesar de carecer de validação experimental. Desta forma consegue-se, face aos estudos experimentais, um incremento na validade externa das análises, o que facilita a generalização dos resultados obtidos. ^{40,43,48}

A aquisição de dados em contexto de utilização real do medicamento diminui também de forma drástica a necessidade de recursos materiais e humanos e, consequentemente, os custos associados à condução de estudos observacionais. Desta forma, o custo por cada doente envolvido no estudo é relativamente baixo, o que promove a utilização de grandes dimensões amostrais. Através do recurso a bases de dados que sistematizem informação recolhida no decurso da prática clínica diária, a exequibilidade e rapidez das investigações podem ainda ser amplamente potenciadas, argumentos de inegável valia para servir os propósitos da CER. Os constrangimentos éticos revelam-se também consideravelmente menores, uma vez que os EO não envolvem qualquer experimentação, apenas recolha de dados. ^{40,48}

No entanto, os estudos observacionais apresentam também limitações intrínsecas que não podem ser menosprezadas, e que têm impacto directo na sua validade interna. Ao contrário dos RCT, os EO comparam *outcomes* entre doentes que são alocados a diferentes intervenções através de um processo que não a aleatorização experimental. Assim sendo, não é possível garantir que a selecção dos indivíduos para diferentes tratamentos não possa ser de alguma forma efectuada em função das suas características, expondo este tipo de estudos a um viés de selecção que, nos estudos

experimentais com aleatorização, é minimizado através de uma alocação apenas determinada pelo acaso. A importância da atribuição sistemática dos doentes a diferentes tratamentos é ainda mais significativa se depender de características com potencial para influenciar, directa ou indirectamente, os *outcomes* de interesse. Além da susceptibilidade a este viés de selecção, habitualmente o viés de maior impacto na investigação, os vieses de detecção e de *performance*, verificados sobretudo em estudos que envolvam dados multicêntricos, devido a diferenças entre instituições a nível da prática clínica, podem também afectar negativamente a qualidade dos dados e a validade dos resultados encontrados.^{40,43,52}

Outro dos problemas fundamentais da não aleatorização dos doentes prende-se com a incapacidade de controlar variáveis de confundimento desconhecidas, uma das grandes vantagens da atribuição aleatória à terapêutica. Este tipo de variáveis correlaciona-se tanto com a exposição (tratamento), como com os *outcomes* medidos, dificultando a linearização da interpretação dos resultados. Variáveis conhecidas podem ser recolhidas e controladas, através de técnicas que serão aqui descritas. No entanto, variáveis desconhecidas, como as preferências do médico ou do doente na escolha do tratamento, não podem ser minimizadas sem a aleatorização, permanecendo como uma potencial fonte de viés subjacente às conclusões do estudo.^{43,48,52}

Para fazer face aos obstáculos identificados, encontram-se à disposição do investigador várias estratégias. Estas visam a mitigação de vieses e confundimentos, e aplicam-se tanto na fase de selecção amostral, como no decurso do tratamento estatístico dos dados. Antes de iniciar a recolha de dados, é fundamental estabelecer um plano analítico estruturado, definindo de forma clara e inequívoca exposição, *outcome(s)*, e critérios de inclusão e exclusão dos participantes. Estes critérios permitem excluir à partida características que constituam potenciais indutores de vieses ou confundimento. No entanto, a sua escolha tem de ser criteriosa, uma vez que a não inclusão ou a exclusão de doentes de forma demasiado restritiva pode resultar numa perda automática de validade externa. Desta forma, a determinação de critérios que retirem do estudo doentes representativos da prática clínica habitual deve ser evitada ao máximo. Outra estratégia, no que concerne à selecção da amostra, passa pelo emparelhamento deste tipo de características entre os vários grupos em comparação, balanceando-os na sua constituição em função das mesmas, ou seja, procurando obter

uma frequência equivalente destas características em cada grupo. Esta técnica é designada por *matching* e requer fontes amostrais muito grandes, uma vez que causa grande erosão no conjunto de indivíduos inicialmente à disposição do investigador. Para além da potencial perda de poder estatístico e de representatividade que daí advém, o referido método inviabiliza a possibilidade de estudar as variáveis emparelhadas, retirando-as da subsequente análise estatística.^{48,52}

Uma outra abordagem, mais morosa, mas mais eficiente, uma vez que não interfere com a dimensão amostral do estudo, incide sobre o momento da análise estatística dos dados recolhidos. Esta estratégia compreende, na maioria dos casos, a identificação *a priori* de covariáveis, ou seja, características com potencial para afectar os *outcomes* da intervenção num dado indivíduo. A sua recolha, no decurso do estudo, permite a construção, no seu final (ou em qualquer ponto intermediário predefinido), de um modelo estatístico de ajustamento do risco, cuja aplicação possibilita quantificar o contributo de cada covariável identificada, para qualquer *outcome* analisado. Através desta quantificação, consegue obter-se uma associação, ajustada às covariáveis, entre cada intervenção terapêutica em estudo e os respectivos *outcomes*, ou seja, a associação que seria medida se o valor de todas as covariáveis fosse equivalente nos diferentes grupos a comparar.^{48,52}

A regressão linear múltipla, a análise ajustada à propensão de alocação ao tratamento (*propensity score analysis*), ou uma combinação de ambas, são os métodos de referência para este efeito. As duas técnicas dependem da recolha de covariáveis para a construção do modelo, só permitindo controlar para as que sejam conhecidas e recolhidas. A estas junta-se a análise de variável instrumental, cuja eficiência não depende da recolha de múltiplas covariáveis, mas que também actua sobre o momento da análise estatística dos dados. Esta técnica tem a enorme vantagem de permitir, em teoria, ajustar os resultados para outras variáveis conhecidas ou desconhecidas, podendo a este nível assemelhar-se à aleatorização. No entanto, a utilização de uma variável instrumental constitui um desafio complexo, uma vez que esta terá de afectar sempre a exposição e nunca o *outcome*, ou seja, apenas pode afectar o *outcome* através do resultado da intervenção.^{40,43,48,52} Caso seja possível identificar ou construir uma variável com estas características e a mesma funcione de forma perfeita, a técnica é incremental em relação à regressão e à análise de propensão, que são equiparáveis

entre si. No entanto, se esta funcionar de forma imperfeita, pode induzir resultados menos fiáveis que os conseguidos através dos outros dois métodos.⁵³ Apesar destes constrangimentos ao nível da sua aplicabilidade, o recurso a técnicas de variável instrumental em investigação clínica observacional tem vindo a aumentar de frequência na última década, sobretudo através da utilização de polimorfismos genéticos como variáveis instrumentais, um método que ficou conhecido como aleatorização mendeliana.⁵⁴

Desta forma, e sistematizando a informação anterior, a correcta condução de um estudo observacional exige um controlo rigoroso dos dados dos doentes, uma vez que a sua qualidade e disponibilidade é fundamental para a minimização de vieses e controlo de confundimentos. Só assim poderá ser garantida uma validade interna adequada para qualquer estudo que se pretenda realizar.⁴⁰

A inclusão dos indivíduos nos estudos de cariz observacional pode ser feita a partir da exposição (tipo de intervenção recebida), através de um desenho de coorte, ou do *outcome* experienciado, usando uma metodologia de caso-controlo. Outros estudos observacionais, como estudos de caso, transversais, ou variantes híbridas e não híbridas dos estudos de coorte e caso-controlo, não serão aqui abordados, apesar de constituírem ferramentas de inegável valia na formulação de hipóteses para investigação e na gestão de situações que exigem metodologia específica.^{40,43}

Os estudos de coorte constituem-se, de forma consensual, como a metodologia observacional de maior robustez a nível de validade interna, e de mais eficaz aplicabilidade aos estudos de efectividade comparativa em Oncologia. Através de uma observação que parte da exposição, a mimetização metodológica dos estudos experimentais pragmáticos pode ser potenciada ao máximo. No entanto, e por definição, não há possibilidade de intervir na exposição, pelo que a aleatorização da alocação dos doentes às intervenções em competição nunca pode ser efectuada.⁴³

Face aos estudos de caso-controlo, os estudos de coorte permitem assim estudar e comparar quaisquer *outcomes* mensuráveis, singulares ou múltiplos, que resultem de duas ou mais intervenções em estudo. Temporalmente, possuem ainda a vantagem de suportar desenhos longitudinais prospectivos, nos quais a intervenção ocorre no presente e todas as suas consequências vão ser avaliadas no futuro. Apesar de aumentar a morosidade dos estudos, este desenho torna-os os menos susceptíveis a um dos vieses

mais significativos no que diz respeito à qualidade dos dados dos EO, o viés de informação, uma vez que a maioria dos dados poderá ser recolhida, de uma forma contínua, no decurso do estudo. Os estudos de coorte podem também ser retrospectivos, quando a exposição ocorreu no passado e se pretendem analisar os *outcomes* até ao presente. Mais rápidos e fáceis de conduzir, estes são, no entanto, muito mais susceptíveis ao viés de informação, aumentando a possibilidade de existência de lacunas ou incongruências nos dados à disposição do investigador.^{43,52,55}

Estes estudos podem ainda ser classificados como “ambispectivos” ou “ambidireccionais”, nos quais dados recolhidos, tanto de forma retrospectiva como prospectiva, são integrados num modelo híbrido. Este desenho é útil, por exemplo, na construção de curvas de sobrevivência, nas quais o *timing* do início da exposição dos indivíduos é variável.⁵⁵

1.1.4. INTEGRAÇÃO DE METODOLOGIAS EXPERIMENTAIS E OBSERVACIONAIS NA GERAÇÃO DE EVIDÊNCIA: UM PARADIGMA EM EVOLUÇÃO

Por todos os motivos reportados anteriormente, vários especialistas têm sugerido a complementaridade entre métodos observacionais e experimentais como o caminho a seguir para a construção de evidência sólida, abrangente, e clinicamente relevante para a gestão terapêutica do doente oncológico.^{6,56}

Devido à especificidade das terapêuticas envolvidas, com um perfil benefício-risco particular – cuja gestão envolve um equilíbrio muitas vezes frágil entre a extensão da sobrevivência e a toxicidade inaceitável –, e ao seu elevado custo para os sistemas de saúde, a CER em Oncologia tem sido alvo de intensa expectativa e debate.^{6,22,46,57,58}

Efectivamente, o emergir desta corrente metodológica, a adequabilidade dos pressupostos regulamentares subjacentes aos paradigmas de aprovação actuais, e o seu impacto no acesso à terapêutica, são consideradas questões indissociáveis. A condução de grandes ensaios clínicos para a aprovação regulamentar de terapêuticas, dispendiosos e longos, e que muitas vezes permitem demonstrar apenas benefícios

modestos (apesar de estatisticamente significativos) em doentes de características altamente seleccionadas, tem constituído um motivo de crescente preocupação no seio da comunidade médica e científica, e novas abordagens metodológicas têm sido exigidas.^{5,6,13,59,60,61,62}

Recentemente, Eichler e colaboradores sistematizaram várias propostas de alteração no processo clássico de aprovação regulamentar de intervenções terapêuticas, naquilo que foi encarado como a construção de um conceito inovador. Este conceito, que ficou conhecido como *Adaptive Licensing* (AL) ou *Adaptive Pathways* (Autorizações ou Vias Adaptativas), poderá abrir portas para uma futura alteração na dinâmica do paradigma regulamentar vigente, fazendo uso das previamente implementadas vias de aprovação aceleradas ou condicionais.^{63,64}

Estes autores fazem, nos seus artigos, uma leitura do paradigma actual de concessão de AIM. Presentemente, até à introdução de uma dada terapêutica no mercado, toda a evidência existente provém de RCT ou outros estudos intervencionais, pelo que a sua autorização de comercialização é concedida apenas com base em dados de eficácia e segurança. Após o momento da AIM, a sua utilização generaliza-se, verificando-se que os *outcomes* da terapêutica na maioria dos doentes (dado que advêm da prática clínica) não contribuem para a geração da evidência analisada a nível regulamentar. Desta forma, a CER apenas pode dar o seu contributo em estudos pós-AIM, não influenciando a aprovação inicial da terapêutica.^{63,64}

A mudança de paradigma sugerida induz alterações significativas nos pressupostos acima enunciados. De acordo com os autores, através da aplicação do conceito de *Adaptive Licensing*, uma AIM provisória poderia ser concedida precocemente e com base em RCT com menor número de doentes, aumentando consideravelmente a rapidez e a eficiência do acesso inicial ao mercado. No entanto, esta autorização seria condicional, e o acesso ao medicamento controlado e gradual, estando este sujeito a restrições a nível da prescrição. A AIM definitiva, ou “*full license*”, apenas seria concedida após a demonstração de *outcomes* favoráveis, não só com base em dados de eficácia e segurança, mas também de efectividade (*real-world data*), sendo que, até esta ser definitivamente atribuída, a grande maioria dos doentes tratados estaria a contribuir para a geração de evidência. A CER desempenharia um papel de relevo na aquisição e comparação de dados de efectividade nesta fase, contribuindo

para a construção de evidência sólida e desde logo integrada no contexto terapêutico global da condição clínica. Passar-se-ia assim de uma autorização dicotómica clássica (aprovado *versus* não aprovado), para uma autorização adaptativa, gradual e sustentada, através da integração de vários tipos de informação clinicamente relevante, de uma forma que é impossível de concretizar através do paradigma actual. Desta forma, seria possível integrar a vantagem na acessibilidade precoce à terapêutica que é conseguida através das vias regulatórias de aprovação acelerada, dirimindo de forma importante a tradicional contribuição destas vias para lacunas ou insuficiências de evidência, como já foi aqui discutido.^{63,64}

A respeito deste assunto, e da sua aplicação à inovação em Oncologia, Booth e Tannock, num artigo publicado no *British Journal of Cancer*, sugerem que, para medicamentos verdadeiramente inovadores destinados ao tratamento de tumores malignos com opções terapêuticas limitadas, a eficácia seja determinada em RCT de Fase III com menor número de doentes que o habitual, assegurando um acesso mais rápido destes fármacos à prática clínica. Os dados de eficácia e segurança destes ensaios clínicos seriam depois complementados, num contexto de utilização real, com dados gerados em estudos observacionais prospectivos, o que permitiria obter, de forma integrada com os dados de eficácia, dados de efectividade e também de segurança, conseguidos numa amostra de base populacional de superiores dimensões.⁶

Contextos clínicos desta natureza, onde a rapidez no acesso dos doentes ao medicamento é reconhecidamente decisiva, podem funcionar como oportunidades para estudos piloto de AL, importantes para obter informação concreta acerca da operacionalidade e comportamento desta metodologia na prática, e da eficiência na interacção entre os diferentes *stakeholders*.⁶³ Iniciativas piloto de AL poderão também ser enquadradas como complemento de estudos adicionais de segurança ou eficácia, que por vezes são requeridos pelas autoridades regulamentares, como os estudos PASS (*post-authorisation safety studies*)⁶⁵ ou os mais recentes PAES (*post-authorisation efficacy studies*),⁶⁶ solicitados pela EMA ao titular de AIM em determinadas situações.

Efectivamente, poderemos estar a assistir, perante as limitações dos estudos de eficácia desenvolvidos através da tradicional sequência de RCT de Fase I, II e III, e o polimento metodológico dos estudos observacionais, à evolução e adaptação do paradigma regulamentar às crescentes exigências da comunidade médica e da

sociedade, e ao delicado equilíbrio entre a necessidade de evidência robusta e o acesso precoce a inovação incremental. No entanto, apesar da promessa de otimização e integração dos diversos instrumentos para a geração de evidência, vários obstáculos a nível da operacionalização de processos têm ainda de ser ultrapassados, até que uma metodologia eficiente se encontre à disposição da sociedade na plenitude do seu potencial. Respondendo ao repto que se coloca, o empenho das autoridades regulamentares na abordagem destas questões tem sido assinalável, como aliás se torna patente na promoção por parte da EMA de um estudo piloto usando a metodologia adaptativa.^{67,68} Outro contributo de relevo será a futura publicação, por parte desta entidade, de um documento (que se encontrou sob consulta pública até Junho de 2019) que discute e avalia o potencial regulamentar da utilização de dados de efectividade (*real-world data*) provenientes de registos padronizados de doentes, como os registos oncológicos.⁶⁹

Como observação final, importa ainda ressaltar que, tão importante como a introdução de novas tecnologias no arsenal terapêutico, se revela a optimização das já existentes. Desta forma, a integração dos instrumentos da CER na procura de conhecimento clínico inequívoco terá de constituir cada vez mais uma realidade, tanto na perspectiva regulamentar (quer seja pré ou pós-AIM), como do ponto de vista do aperfeiçoamento da prática clínica, nesse grande objectivo comum que é a providência dos melhores cuidados de saúde possíveis ao doente.

CAPÍTULO 1.2

ESTADO DA ARTE NA TERAPÊUTICA DO CANCRO COLORRECTAL

METASTIZADO: DA CIRURGIA À TERAPÊUTICA DIRIGIDA

1.2.1. CANCRO COLORRECTAL – EPIDEMIOLOGIA E CARCINOGENÉSE

O cancro colorrectal (CCR) apresenta-se, segundo as estimativas para 2018 da Organização Mundial de Saúde (OMS), como o quarto tipo de neoplasia maligna de diagnóstico mais comum à escala mundial (Figura 1).⁷⁰ No que diz respeito aos dados brutos (sem ajustamento à estrutura etária da população), a sua incidência global é estimada pela OMS em mais de 1,8 milhões de novos casos durante o ano de 2018, e terá sido responsável por cerca de 881 000 mortes no mesmo período – segundo a nível mundial neste aspecto –, o que representa um aumento na mortalidade da ordem dos 27% comparativamente a 2012 e de quase 45% face aos dados de 2008.^{71,72,73}

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, both sexes, all ages

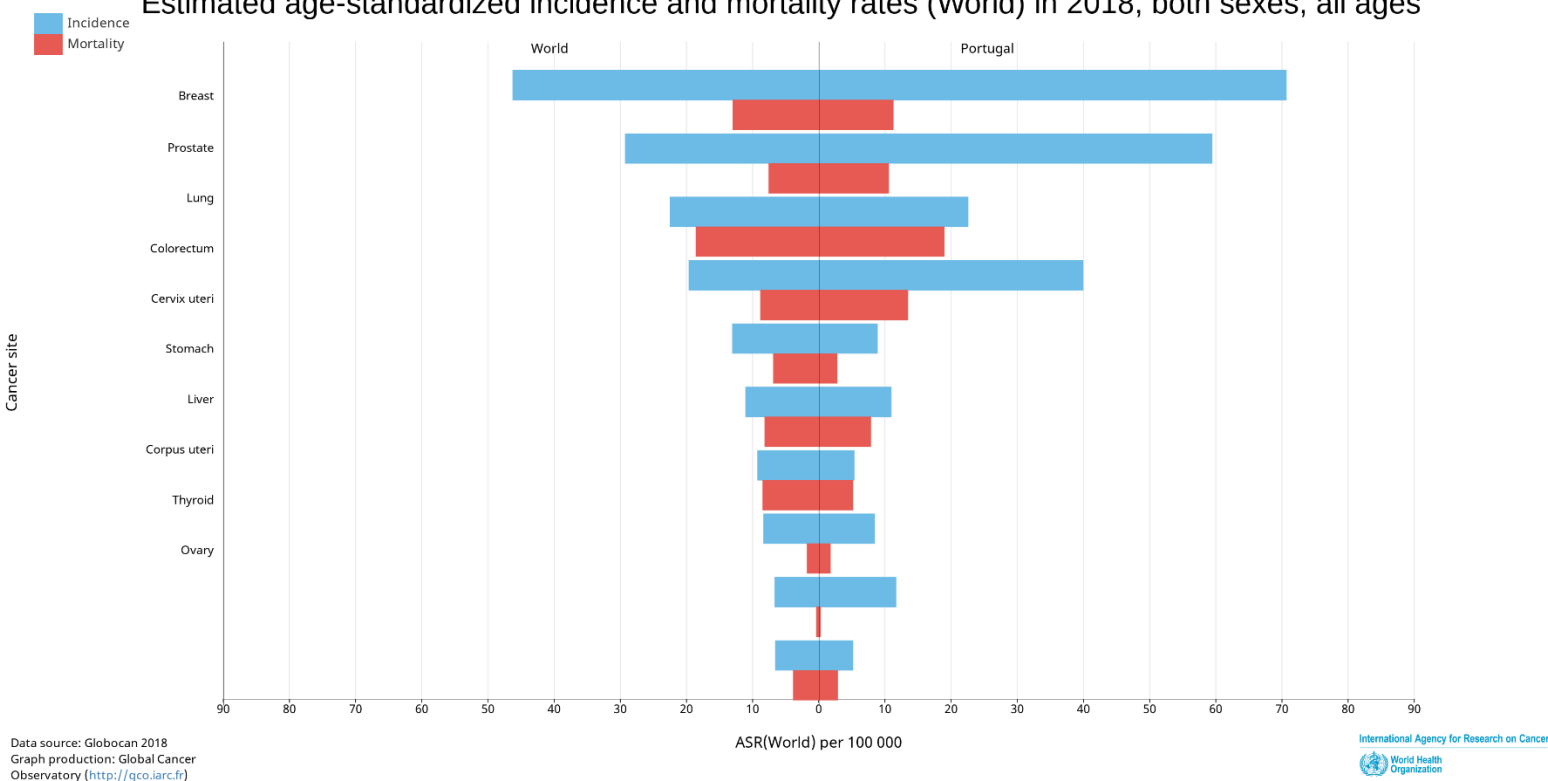


Figura 1 – Estimativas, ajustadas à idade, da incidência e mortalidade para os 10 tipos de neoplasia com maior incidência à escala mundial em 2018, por 100 000 habitantes e para ambos os sexos, e respectiva comparação, no mesmo contexto, com a situação projectada para Portugal.⁷⁰

A ocorrência de tumores do cólon ou do recto é bastante superior nas regiões consideradas mais desenvolvidas, como a Europa ou os Estados Unidos da América (Tabela 2).^{70,72} No continente europeu, estima-se que os casos de CCR representem

aproximadamente 11,8% de todos os cancros diagnosticados, e que este seja responsável por cerca de 12,5% de todas as mortes atribuídas a neoplasias malignas.⁷⁰

Região	Incidência		Mortalidade		Razão Mortalidade / Incidência	
	2012	2018	2012	2018	2012	2018
WHO Europe region (EURO)	28,2	28,4 (↗)	12,2	12,2 (=)	43,3%	43,0% (↘)
WHO Americas region (PAHO)	19,8	21,1 (↗)	8,5	8,2 (↘)	42,9%	38,9% (↘)
WHO Western Pacific region (WPRO)	18,3	SD	8,4	SD	45,9%	SD
WHO South-East Asia region (SEARO)	7,5	SD	5,3	SD	70,7%	SD
WHO East Mediterranean region (EMRO)	7,4	8,3 (↗)	4,9	4,9 (=)	66,2%	59,0% (↘)
WHO Africa region (AFRO)	6,1	8,2 (↗)	4,6	5,6 (↗)	75,4%	68,3% (↘)
Mundo	17,2	19,7 (↗)	8,3	8,9 (↗)	48,2%	45,2% (↘)
EUA	25,0	25,6 (↗)	9,2	8,2 (↘)	36,8%	32,0% (↘)
Portugal	31,7	40,0 (↗)	13,6	13,5 (↘)	42,9%	33,8% (↘)

Tabela 2 – Estimativas, ajustadas à idade, da incidência e mortalidade para o CCR em 2012 e 2018, por 100 000 habitantes e para ambos os sexos, nas diferentes regiões da OMS, no Mundo, nos EUA e em Portugal.^{72,70} A simbologia (↗) denota uma tendência de crescimento, enquanto que o ícone (↘) representa uma orientação no sentido da diminuição no parâmetro. SD: sem dados.

No que diz respeito à realidade portuguesa, o panorama é bastante preocupante. Com efeito, em Portugal o CCR surge ainda mais no topo da lista, quando consideradas as estimativas para 2018, não ajustadas à idade, no conjunto de ambos os sexos: constitui-se como a principal neoplasia maligna no que diz respeito aos números de incidência (10 270 novos casos, 17,6% do total anual), e encontra-se em segundo lugar a nível da mortalidade (4 261 mortes, 14,7% do total, apenas ultrapassado pelas neoplasias do pulmão, responsáveis por 16,1% dos óbitos atribuídos a tumores

malignos). Apesar de estes dados exporem um cenário de certa forma inquietante, a razão entre mortalidade e incidência, ajustada à idade, é inferior à média da região europeia da OMS em 9,2 pontos percentuais (Tabela 2). Esta diferença torna-se mais notável se considerarmos que a mesma era de apenas 0,4% em 2012, constituindo sem dúvida um indicador favorável no que diz respeito à evolução dos *outcomes* da doença a nível nacional. Este agregado de países inclui, no entanto, diversas ex-repúblicas soviéticas, que apresentam actualmente um índice de desenvolvimento humano mais baixo em relação aos países da Europa Ocidental, pelo que os dados devem ser interpretados à luz deste facto.^{70,72}

Paralelamente, e de acordo com os dados apresentados na Tabela 2, apesar de se observar uma tendência clara para o aumento da incidência, distingue-se também um padrão de estabilização, ou mesmo de redução, na mortalidade específica por CCR, que resulta numa melhoria transversal do binómio mortalidade *versus* incidência. Esta tendência positiva, da qual é exemplo a realidade portuguesa, poderá dever-se não só ao sucesso da implementação de programas de rastreio de base populacional (que também poderão eles próprios contribuir para o aumento de incidência verificado), mas também à adopção de cada vez melhores práticas na gestão clínica dos doentes após o diagnóstico desta patologia.⁷¹

No que diz respeito às suas tendências evolutivas, o CCR em Portugal é um problema em crescendo desde a década de 80. Entre os anos 2000 e 2005, a sua taxa de mortalidade aumentou a um ritmo anual de cerca de 3%, de forma similar para ambos os sexos, e as suas taxas de Sobrevida Global (OS) a 1, 3 e 5 anos rondavam os 73%, 55% e 46%, respectivamente.^{74,75} Na actualidade, apesar da tendência de abrandamento verificada para a mortalidade (Tabela 2), observa-se ainda uma taxa de aumento anual da ordem dos 2%, nos dados deste indicador quando não ajustados à idade (3 797 mortes em 2012, face à já referida estimativa de 4 261 para 2018).^{70,72} Desta forma, e face ao não incremento do parâmetro quando ajustado à idade da população, pode inferir-se que o aumento das taxas brutas de mortalidade se deverá sobretudo à gradual inversão da pirâmide etária portuguesa verificada nas últimas décadas.⁷⁶

De uma forma geral, a incidência de CCR é superior nos homens e, à semelhança da maioria das neoplasias malignas, o risco de contrair a doença aumenta com a idade, com a maioria dos casos (cerca de 90%) a serem diagnosticados em indivíduos de idade

superior a 50 anos. O constante crescimento dos dados de incidência durante as últimas quatro décadas estará fortemente relacionado com alterações no estilo de vida das populações (*e.g.* consumo de carne vermelha, carne processada e gorduras, insuficiente aporte de fibras, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo) e com o aumento da exposição a agentes carcinogénicos. No entanto, a este não será alheio também o significativo incremento na esperança média de vida das populações.^{73,74,77,78,79,80} A exposição, cada vez mais precoce, a este tipo de factores de risco, poderá ainda encontrar-se relacionada com o recentemente observado aumento de incidência de CCR em jovens adultos (idade inferior a 50 anos), que tem constituído uma tendência motivadora de crescente preocupação a nível de Saúde Pública, sobretudo nos países mais desenvolvidos.^{81,82,83}

As doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerosa e doença de Crohn), pelo estado inflamatório crónico que originam, constituem-se também como um factor de risco *major* para esta patologia. As síndromes hereditárias, por seu lado, contribuem de uma forma muito menos significativa que as origens esporádicas. Estas patologias de base genética estão na origem de cerca de 6% dos casos de CCR, destacando-se a síndrome de Lynch, ou CCR não polipoide hereditário (cerca de 3% da incidência), e a polipose adenomatosa familiar (aproximadamente 2%). No entanto, apesar de maioritariamente não se incluírem nesta categoria específica, no mínimo 20% dos tumores têm de algum modo uma origem familiar. Indivíduos com dois ou mais familiares directos afectados apresentam um risco de incidência duas a quatro vezes superior ao da população geral, o que sugere uma envolvência concertada entre factores ambientais e genéticos na etiologia desta doença.^{77,84,85} Com efeito, a sua patogénese é actualmente considerada um processo dinâmico e multifactorial, envolvendo interacções entre influências ambientais, susceptibilidade genética individual, e acumulação de alterações somáticas no epitélio colorrectal.^{84,86}

A descrição clássica da carcinogénese colorrectal corresponde a uma sequência adenoma-carcinoma com tumorigénese gradual, que demora habitualmente anos ou décadas a progredir, de pequenos para grandes pólipos e, eventualmente, para CCR, após displasia da mucosa. A maioria destes carcinomas são, como foi abordado, esporádicos, e desenvolvem-se a partir da sobreposição de múltiplas mutações somáticas, aliadas à instabilidade genética basal, que facilita a aquisição destas alterações.^{77,84,86,87}

De acordo com o conhecimento actual, o CCR pode ser classificado em fenótipos específicos com base no seu perfil molecular, ou seja, de acordo com a via molecular prevalente que conduz à carcinogénese. Parecem existir, pelo menos, três vias principais: a via da instabilidade cromossómica ou CIN (CCR hereditário e esporádico), a via do fenótipo mutador / DNA *mismatch repair* (apenas presente em tumores hereditários), e a via do pólipó serrado, onde se observa o silenciamento, através de hipermetilação, de alguns genes do sistema de *mismatch repair* (CCR hereditário e esporádico). Como resultado do compromisso deste sistema, responsável pela correcção de erros ocorridos durante a replicação do DNA, e que se verifica nas duas últimas vias, estas apresentam em comum algum grau de instabilidade dos microssatélites (MSI), sequências de repetição nucleotídica que, neste caso, se acumulam no genoma. ^{73,77,88}

Em 2015, Guinney e colaboradores publicaram um documento seminal – *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer* ⁸⁹ –, através do qual propuseram uma inovadora metodologia de classificação para este tipo de tumores. Esta classificação divide o cancro colorrectal em quatro subtipos moleculares (CMS), de acordo com a expressão genética das células neoplásicas e com o perfil do microambiente tumoral. Os tumores CMS1 apresentam elevada MSI, hipermutação, e marcada activação imunitária no microambiente tumoral; os CMS2 exibem um fenótipo epitelial e instabilidade cromossómica, com activação predominante das vias de sinalização WNT e MYC; os CMS3 possuem também fenótipo epitelial, mas apresentam uma evidente desregulação metabólica; e, por último, os tumores CMS4, que se caracterizam pelo seu fenótipo mesenquimal, proeminente activação do Factor de Crescimento Transformador β (TGF- β), invasão do estroma, e angiogénese. ⁸⁹

Mais recentemente ainda, alguns investigadores, baseando-se em análises efectuadas através do recurso às mais modernas técnicas de sequenciação genómica (WGS – *whole-genome sequencing* / NGS – *next-generation sequencing*), admitem também a possibilidade de classificação dos tumores metastáticos do cólon e do recto em função da via mutagénica predominante para o seu desenvolvimento. Com efeito, parecem identificar-se cinco subgrupos distintos, sobretudo no que diz respeito à mutagénese dos tumores sem MSI, e com impacto na história natural da doença: 1)

Activação única da via RTK; 2) Activação da via RAS-MAPK; 3) Activação da via PI3K; 4) Activação simultânea RAS-MAPK/PI3K; e 5) Ausência de alterações a este nível.⁸⁶

Na progressão adenoma-carcinoma, ocorrem assim diversas alterações genéticas e epigenéticas, que actuam sobre vários genes envolvidos na proliferação das células da mucosa colorrectal, alterando a fisiologia celular de acordo com o que Hanahan e Weinberg propuseram ao postular os quase universais *Hallmarks of Cancer*.^{90,91} Enquanto genes responsáveis pela regulação e estabilidade da replicação celular são suprimidos, proto-oncogenes como o KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA e PTEN são activados. Para além disso, outras mutações somáticas em porções não codificantes do genoma podem também ocorrer, bem como amplificações focais em regiões regulatórias, tornando o panorama ainda mais complexo.^{84,92,93} Os genes KRAS e BRAF codificam proteínas envolvidas na cascata MAPK-ERK, que medeia a resposta da célula a vários sinais extracelulares, regulando a apoptose, crescimento e diferenciação celular. A sobre-expressão destas proteínas na célula resulta em inibição da morte celular programada e na sua proliferação autónoma e descontrolada. Mutações no gene KRAS são sobretudo características da via da CIN, enquanto que as mutações do BRAF, bastante menos prevalentes que as do KRAS, surgem predominantemente associadas a casos de adenomas serrados, encontrando-se normalmente ausentes das restantes vias.^{84,88} Este tipo de mutações são mutuamente exclusivas, ou seja, de uma forma geral não podem ocorrer de forma simultânea no mesmo tumor, exceptuando alguns casos muito pouco frequentes de heterogeneidade intratumoral ou entre tumores primários e respectivas metástases.^{94,95}

A activação de factores de crescimento desempenha também um papel de relevo na carcinogénese do CCR. Um acontecimento precoce e crítico na formação de um adenoma é, muitas vezes, a activação da via de sinalização das prostaglandinas, que pode ser induzida por processos inflamatórios intestinais ou pela actividade anormalmente elevada da COX-2.^{84,96} O aumento da expressão, à superfície da célula, de Receptores do Factor de Crescimento Epidérmico (EGFR), aumenta a actividade do EGF (Factor de Crescimento Epidérmico), uma proteína solúvel com efeito trófico nas células intestinais. O seu receptor, após activação, estimula por sua vez as vias de sinalização do MAPK e do PI3K, aumentando a proliferação celular. Outro factor de crescimento de importância primordial na tumorigénese é o VEGF – Factor de

Crescimento do Endotélio Vascular. ⁸⁴ O VEGF é produzido de forma fisiológica em situações de lesão ou durante o crescimento normal dos tecidos, e estimula a proliferação e diferenciação das células endoteliais para a formação de novos vasos sanguíneos, num processo conhecido como angiogénese. Este processo de neovascularização é adoptado e estimulado pelas células neoplásicas, de forma a favorecer o aporte sanguíneo do tumor, fomentando assim a sua progressão. ^{84,97}

Um aspecto extremamente importante do cancro colorrectal é o facto de esta entidade conceptual, que resulta da agregação dos tumores do cólon e do recto, poder ser considerada, do ponto de vista molecular, como um todo, exceptuando diferenças na prevalência de algumas mutações, que também já ocorrem entre primários do cólon direito e esquerdo. ^{98,99,86} Tendo em conta a abordagem clínica da patologia (sobretudo em estádios mais avançados), esta particularidade ajuda a validar a utilização de terapêutica farmacológica comum, qualquer que seja o local do tumor primário, ressaltando algumas particularidades anatómicas (*e.g.* uso concomitante de radioterapia e quimioterapia no cancro do recto nos estádios II e III, soluções cirúrgicas) ou sensibilidade molecular específica. ^{73,99}

1.2.2. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DO CANCRO COLORRECTAL METASTIZADO – ESTADO DA ARTE

A potencial actividade protectora de alguns fármacos em relação ao diagnóstico e mortalidade por cancro colorrectal tem sido consideravelmente explorada na última década, sendo o caso mais paradigmático o dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Ao longo dos últimos anos, tem sido recolhida evidência de que o uso prevalente de ácido acetilsalicílico (aspirina), o mais estudado dos AINE, estará relacionado com uma diminuição da incidência primária e secundária (recidiva após um primeiro diagnóstico) de tumores do cólon ou do recto. ^{100,101,102,103} No entanto, apesar dos esforços desenvolvidos pela comunidade científica nesse sentido, a quimioprevenção, conceito que compreende a administração profiláctica de fármacos com vista à redução

da incidência de CCR, não constitui ainda uma plena realidade na prática clínica. Com efeito, o papel de uma terapêutica preventiva com aspirina (ou outro AINE) não está ainda totalmente otimizado, sobretudo pela ausência de evidência experimental que estabeleça uma relação benefício-risco positiva de forma inequívoca, e também pela dificuldade na identificação dos indivíduos com maior probabilidade de beneficiar com esta estratégia.¹⁰⁴ Como tal, a intervenção educacional sobre os vários factores de risco modificáveis que, como foi referido anteriormente, estão na génese de uma maior probabilidade de incidência de neoplasias colorrectais, bem como a aposta na detecção precoce de lesões, são consideradas ainda as medidas mais efectivas no que diz respeito à prevenção da mortalidade relacionada com este tipo de tumores.⁸⁰

A identificação inequívoca do pólipó adenomatoso como uma lesão pré-maligna, em adição às consideravelmente melhores perspectivas de sobrevida em indivíduos com doença precoce, normalmente assintomática, e à sua elevada incidência, fazem do CCR um candidato ideal para a promoção de rastreios de base populacional. Para este efeito, estão disponíveis estratégias como a pesquisa de sangue oculto nas fezes e o uso de técnicas de endoscopia (sigmoidoscopia ou colonoscopia), entre outras menos utilizadas.^{105,106,107} Relativamente à localização, os tumores primários são considerados rectais se distarem até 15 centímetros da margem anal. Caso contrário, estes são classificados como neoplasias do cólon.^{106,108}

Os estadiamento dos tumores do cólon e do recto é feito com base no sistema internacional de classificação TNM (*tumor, node, metastasis*), que reflecte, considerando os achados clínicos e histopatológicos, a extensão do tumor (T0, T *in situ*, T1, T2, *etc.*), a invasão ganglionar regional (N0, N1, N2, *etc.*) e as metástases à distância (M0, M1, *etc.*). A avaliação pelo TNM permite posteriormente categorizar os tumores em diferentes estádios, em função directa da variação de T e/ou de N: 0, I, II (A, B ou C), III (A, B ou C) e IV (A, B ou C), no sentido do aumento de T/N, exceptuando o estágio IV, que corresponde à comprovação de metastização à distância (M1), qualquer que seja a extensão do tumor primário e o grau de envolvimento dos gânglios linfáticos. Deste estadiamento depende directamente o prognóstico e a selecção do tratamento, que compreende estratégias terapêuticas tão diversas como cirurgia, radioterapia, quimioterapia sistémica e terapêutica dirigida a alvos moleculares (doravante designada apenas como “terapêutica dirigida”).^{105,106,108,109,110}

A ressecção do tumor primário, através de uma excisão com margens adequadas, constitui a única estratégia com intenção verdadeiramente curativa, sobretudo no que diz respeito aos tumores localizados, sendo por isso essencial na gestão da doença não metastática. Esta intervenção é quase sempre acompanhada de linfadenectomia, principalmente se se tratar de uma neoplasia do cólon.^{77,111,112} A ressecção sem intenção curativa, efectuada em tumores primários que apresentem metástases à distância (estádio IV), parece também aumentar a sobrevida dos doentes, embora não de forma totalmente inequívoca.^{112,113}

As neoplasias do cólon e do recto classificadas no estágio I ou II (caso sejam de baixo risco) são tratadas cirurgicamente com prognóstico favorável, pelo que não necessitam de quimioterapia (QT) adjuvante. Por seu lado, os indivíduos cuja doença se apresente no estágio II e que seja considerada de alto risco de recorrência, podem beneficiar, à semelhança dos doentes de estágio III, de tratamento adicional com quimioterapia pós-operatória.^{106,109,110}

Os tumores do recto, pela sua localização anatómica, são mais adequados ao uso de radioterapia (RT), pelo que esta é amplamente considerada na estratégia terapêutica, muitas vezes em combinação com quimioterapia com antagonistas dos folatos, do grupo das fluoropirimidinas (o antimetabolito 5-fluorouracilo e o seu análogo oral capecitabina são os mais usados). Nos tumores do recto de maior risco, o duo RT+QT é utilizado também no contexto neoadjuvante, ou seja, pré-operatório, de forma a diminuir o tamanho do tumor antes da excisão.^{106,108,110}

A QT adjuvante administrada após a remoção dos tumores colorrectais, não metastizados, mas com pior prognóstico (sobretudo de estágio III, mas também de estágio II), pode ainda conter, para além dos fármacos já abordados, um agente antineoplásico alquilante designado por oxaliplatina. Este é um derivado da platina de terceira geração e, neste tipo de tumores, pode ser incremental a nível de sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando combinado com 5-fluorouracilo (5-FU).^{114,115} Este duplete de quimioterapia (pode ser usada outra fluoropirimidina no lugar do 5-FU) é parte integrante em diferentes esquemas terapêuticos adjuvantes, que podem ainda incluir a perfusão concomitante de leucovorina (LV) ou ácido folínico: FOLFOX ou FLOX (esquemas com 5-FU), e CAPOX (com capecitabina). Estes esquemas podem ainda apresentar diversas variantes, tanto a nível de doses como de periodicidade e natureza

das administrações. Importa ainda referir que as doses de todos estes agentes citotóxicos, devido ao seu criterioso perfil benefício-risco, são calculadas de forma individualizada, em função da área de superfície corporal de cada doente.^{105,106,108,109,110}

Aproximadamente 20% dos doentes com CCR apresentam doença metastática na altura do diagnóstico. Por outro lado, cerca de 35% dos indivíduos com doença inicialmente menos avançada (estádios I, II ou III), e por isso previamente tratados com intenção curativa, acabam por desenvolver cancro colorrectal metastizado (CCRm) após algum tempo.¹¹⁶ O fígado constitui-se como o órgão preferencial para a ocorrência de metástases à distância, seguido do pulmão. A ablação das metástases hepáticas e pulmonares (ou em outros locais menos comuns), sempre que este procedimento é viável, constitui o *standard of care* da doença oligometastática ressecável, e tem um impacto substancial no aumento das taxas de sobrevida a 5 e 10 anos. Com efeito, por vezes pode ser conseguida até a cura completa, em contraponto com o habitual paradigma oncológico de incurabilidade da doença metastática.^{77,117,118}

Em doentes com patologia metastática irressecável, o tratamento com quimioterapia, com eventual adição de terapêutica dirigida a alvos moleculares, constitui a abordagem de eleição. O objectivo primário na doença pouco disseminada é conseguir a conversão das metástases, ou seja, a diminuição da sua extensão de forma a que seja viável a ressecção dos depósitos secundários tumorais. Indivíduos com doença inicialmente ressecável podem também beneficiar desta terapêutica de conversão, pelo que a sua utilização pode ser considerada (sobretudo em situações *borderline*), apesar de neste contexto não existir evidência de utilidade na adição de terapêutica dirigida. Doentes em progressão sob a terapêutica inicial são também candidatos a uma terapêutica de conversão de segunda linha, embora com expectativas modestas. A estratégia de conversão incide primordialmente sobre a metastização hepática, uma vez que os dados sobre o sucesso da indução de ressecabilidade nas metástases pulmonares são limitados, apesar de ser uma estratégia cada vez mais usada em doentes seleccionados.^{119,120,121,122,123,124,125}

Apesar das diferenças verificadas nos estádios mais precoces, a abordagem farmacoterapêutica dos tumores do cólon e do recto torna-se, após metastização, perfeitamente indissociada, uma vez que a doença constitui invariavelmente uma entidade singular, o CCRm. Em relação à quimioterapia convencional usada nos tumores

mais precoces, o recurso a fluoropirimidinas e à oxaliplatina mantém-se. Passa ainda a poder ser utilizado nos esquemas terapêuticos um terceiro elemento, um inibidor específico da topoisomerase I do DNA, designado por irinotecano. A sua integração é feita, na maioria das situações, como substituto directo da oxaliplatina, constituindo com o 5-FU/capecitabina os esquemas designados por FOLFIRI, CAPIRI (quando combinado com capecitabina) ou IFL. Este fármaco apenas está indicado no CCR avançado, uma vez que não é considerado como uma mais-valia na terapêutica adjuvante clássica, ou seja, em tumores menos desenvolvidos.^{119,126,127}

O núcleo (*backbone*) da terapêutica da doença irressecável é assim constituído habitualmente por quimioterapia dupla, usando um dos diversos esquemas de combinação possíveis entre uma das fluoropirimidinas, e oxaliplatina ou irinotecano: FOLFOX/CAPOX ou FOLFIRI/CAPIRI, sem parecerem existir diferenças significativas em relação à eficácia e efectividade das diferentes opções. Assim, o principal elemento a considerar na selecção da fluoropirimidina e do fármaco que a acompanhará, acaba por ser a gestão do perfil de toxicidade do duplete resultante. Este processo de decisão, que deverá também ter em conta as opções de terapêutica dirigida disponíveis e a antevisão da sequência terapêutica após eventual falência da primeira linha, não é consensual do ponto de vista clínico e é muitas vezes efectuado caso a caso.^{119,128,129,130,131}

A terapêutica tripla é também uma opção, através do recurso ao esquema designado por FOLFOXIRI, que resulta da conjugação entre 5-FU/LV, oxaliplatina e irinotecano. No entanto, apesar de existir alguma evidência de que possa proporcionar uma superior taxa de resposta (RR), sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) em relação à QT dupla, o triplete apresenta um perfil de toxicidade aparentemente mais desfavorável. Assim sendo, e também pelos poucos dados que ainda existem acerca da sua utilização, sobretudo em combinação com terapêuticas dirigidas, o triplete de quimioterapia encontra-se habitualmente reservado para doentes seleccionados, e que consigam suportar a agressividade deste regime.^{119,132,133}

A alternativa para doentes que não tolerem, ou que se suspeite que não venham a tolerar, regimes com oxaliplatina ou irinotecano, é o recurso a um *backbone* de QT em monoterapia: 5-FU/LV ou capecitabina. Apesar de ambos demonstrarem *outcomes* menos favoráveis do ponto de vista da RR, OS e PFS quando comparados com os

esquemas de QT dupla, constituem ainda uma valiosa ferramenta terapêutica, sobretudo na gestão de doentes mais debilitados do ponto de vista físico.^{119,128,129,130}

A adição directa, aos diferentes regimes de QT convencional descritos, de agentes destinados a interagir com alvos biológicos específicos, tem contribuído, na última década e meia, para a melhoria dos *outcomes* relativos a uma significativa proporção de doentes com CCRm. A terapêutica dirigida no CCRm compreende, actualmente, duas estratégias terapêuticas de eleição. São estas o bloqueio da angiogénese, através do uso de bevacizumab, um anticorpo monoclonal (mAb) direccionado ao factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), e a inibição da acção do factor de crescimento epidérmico (EGF), por intermédio do antagonismo do seu receptor (EGFR), com a utilização de cetuximab ou panitumumab (mAb totalmente humano equiparável ao cetuximab). A utilização de uma destas estratégias é amplamente recomendada, quer em primeira linha, quer após progressão sobre a terapêutica inicial, para a gestão óptima dos doentes com patologia colorrectal metastizada considerada irressecável. A selecção de um antagonista do EGFR encontra-se limitada a doentes que apresentem critérios genéticos adequados, que serão descritos posteriormente. Deve ainda salientar-se que existe alguma evidência de que os inibidores do EGFR proporcionam *outcomes* superiores quando combinados com os esquemas de quimioterapia que contêm 5-FU infusional. Desta forma, a sua utilização em adição a FOLFIRI ou FOLFOX é preferencial face a outras alternativas, algo que não sucede com a terapêutica antiangiogénica.^{119,128,129,130}

A estratégia terapêutica usada em primeira linha condiciona amplamente as opções de segunda linha, uma vez que existe evidência que sugere que os doentes devem receber, sempre que possível, tratamento com todos os diferentes fármacos de quimioterapia (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) e terapêutica dirigida (bevacizumab e cetuximab/panitumumab) disponíveis, no conjunto dos vários cursos de terapêutica que venham a realizar. Após progressão, é aconselhada a alteração de parte do *backbone* de quimioterapia dupla, de irinotecano para oxaliplatina, ou o inverso, caso tenha sido administrada oxaliplatina no esquema inicial. O uso de fluoropirimidinas mantém-se, de forma preferencial. Em relação à terapêutica dirigida, as estratégias ramificam-se, respeitando concomitantemente as alterações na QT descritas. Caso tenha sido usado um fármaco anti-EGFR, deve ser promovida a alteração do alvo,

recorrendo a um fármaco antiangiogénico. Se o bevacizumab tiver constituído a primeira escolha, deverá haver uma alteração para um antagonista do EGFR, mas apenas se o doente apresentar critérios farmacogenéticos adequados. Para os doentes não candidatos à terapêutica com cetuximab ou panitumumab, uma nova indução e/ou manutenção com terapia antiangiogénica pode ser considerada.^{119,129,134}

Notavelmente, a inibição dupla pelo uso concomitante de bevacizumab e cetuximab revela-se pouco proveitosa, não tendo o reflexo que poderia ser expectável em termos de RR, PFS e OS, e demonstrando um impacto negativo no perfil de toxicidade da terapêutica.^{135,136,137} É importante ainda destacar que as duas estratégias estão confinadas ao contexto metastático, dado que a sua adição não parece evidenciar um benefício significativo face aos esquemas de QT normalmente usados no CCR em estádios menos avançados.^{138,139,140,141}

Apesar dos progressos conseguidos com a introdução da terapêutica dirigida, subsistem ainda dúvidas sobre qual a combinação de escolha para a abordagem terapêutica inicial, qual deve ser administrada em segunda linha e qual a melhor sequência de tratamento. A selecção ideal de doentes para as duas estratégias terapêuticas constituídas pela inibição da angiogénese e do EGFR constitui um desafio, com as muitas incertezas que se apresentam ao clínico, tanto do ponto de vista da terapêutica *per se*, como no que diz respeito à variabilidade interindividual e à sua correlação com os *outcomes*.^{119,128,134,142} Algumas das lacunas de evidência que envolvem estas modalidades de tratamento, e que ainda dificultam a sua integração óptima na gestão clínica dos doentes com CCRm, serão exploradas mais detalhadamente nas páginas seguintes.

1.2.3. TERAPÊUTICA DIRIGIDA NO CCRM – CONTEXTUALIZAÇÃO BIOLÓGICA E CLÍNICA DA INIBIÇÃO DA ANGIOGÉNESE E DO EGFR

O anticorpo monoclonal recombinante bevacizumab é um mAb humanizado, obtido através da fusão entre os resíduos de um anticorpo murino neutralizante do

VEGF e a estrutura de uma Imunoglobulina G (IgG) humana. A ligação deste anticorpo inibe todas as isoformas biologicamente activas do VEGF, através do reconhecimento dos seus locais de ligação aos receptores.¹⁴³

A inibição deste factor de crescimento apresenta grande proeminência clínica, devido à estreita correlação entre a angiogénese e a progressão neoplásica. Os tumores malignos necessitam de elevada quantidade de nutrientes para a promoção do seu crescimento, pelo que, na generalidade, tumores de dimensão superior a um ou dois milímetros cúbicos asseguram o seu fluxo sanguíneo de modo independente dos vasos normais, de forma a suprir adequadamente estas necessidades metabólicas. Os novos vasos sanguíneos desenvolvem-se por angiogénese, processo principalmente desencadeado pela ocorrência de hipóxia no microambiente tumoral. Através da sobre-expressão de factores pró-angiogénicos, de forma autócrina, por parte das células tumorais, as células endoteliais circundantes são activadas e a neovascularização desencadeada. O VEGF, enfaticamente na sua isoforma VEGF-A, constitui o principal desses factores e a sua expressão em vários tipos de tumores, como o cancro colorrectal, encontra-se proporcionalmente relacionada com um pior prognóstico da doença.

^{144,145,146}

Paralelamente à mediação da angiogénese e da permeabilidade vascular, a via do VEGF desempenha igualmente um papel de relevo na promoção dos processos celulares de crescimento, migração e invasão, inibindo simultaneamente os mecanismos apoptóticos da célula. A activação de três tirosina-cinases, que se comportam como receptores celulares do VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), conduz à estimulação de várias vias de sinalização intracelular, incluindo as vias da Akt e ERK, relacionadas com estes processos. Desta forma, quando o bevacizumab se liga ao VEGF, formando uma molécula inactiva de grandes dimensões que impede a internalização celular do complexo, é bloqueada a estimulação da angiogénese e do crescimento e invasão tumoral.^{145,147}

Intimamente relacionadas com o seu mecanismo de acção, algumas reacções adversas específicas são induzidas pela administração de bevacizumab. Casos de hipertensão e proteinúria ocorrem com frequência previsível e são clinicamente controláveis com relativa facilidade. RAM mais graves como a perfuração gastrointestinal podem também ocorrer, mas são consideravelmente menos comuns.

Paralelamente, alguns efeitos adversos habituais da quimioterapia clássica podem também ser potenciados pelo uso concomitante com bevacizumab. A neuropatia induzida pela oxaliplatina e a síndrome mão-pé, característica da administração de capecitabina, tendem a ocorrer mais frequentemente quando estes fármacos são usados em combinação com o agente antiangiogénico.¹⁴⁸

Após uma década e meia de utilização clínica de bevacizumab, subsistem ainda algumas questões que dificultam a sua gestão do ponto de vista terapêutico. Na sua qualidade de terapêutica dirigida a um alvo molecular específico, seria de esperar que um ou mais biomarcadores de efectividade, que permitissem identificar de forma clara o perfil dos doentes que mais poderiam beneficiar com esta estratégia, fossem identificados. No entanto, apesar do esforço da comunidade científica neste sentido, nenhum marcador que possibilite a selecção de doentes foi ainda validado de forma conclusiva. Como tal, a resposta ao tratamento com este fármaco é normalmente variável e pouco previsível, dificultando a optimização do seu papel no arsenal terapêutico.^{147,149,150,151,152}

O cetuximab, por seu lado, é um anticorpo IgG1 monoclonal quimérico (humano-ratinho), obtido por tecnologia de DNA recombinante, e que se liga de forma específica ao domínio extracelular do Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico – EGFR. A sua ligação inibe de forma competitiva o EGF e outros ligandos deste receptor, impedindo a sua dimerização (forma activa) e fosforilação. Consequentemente, a activação das cinases associadas ao receptor é bloqueada, e a transdução de sinal, que resultaria da estimulação destas proteínas, é inibida.^{153,154}

A activação da via de sinalização dependente do EGFR inicia-se através da conexão de um ligando específico à porção extracelular do EGFR (também conhecido como HER1), ou de um dos restantes receptores da sua família, constituída no total por quatro tipos de proteínas transmembranares (EGFR, HER2, HER3 ou HER4). Apenas um dímero, formado por duas unidades de receptores, é funcionalmente activo, podendo ser um homodímero, entre duas unidades de EGFR, ou um heterodímero, através da conjugação de uma unidade de EGFR com outra proveniente da mesma família (EGFR-HER2, EGFR-HER3 ou EGFR-HER4). Notavelmente, é condição fundamental que pelo menos um destes receptores emparelhados seja o EGFR. O processo de dimerização que resulta da activação do receptor conduz à fosforilação de resíduos de tirosina específicos

no domínio intracelular do EGFR, provenientes de uma tirosina-cinase justaposta. Esta fosforilação desencadeia um complexo circuito de sinais intracelulares que atravessam todo o citoplasma da célula, até atingir o seu núcleo.^{155,156}

As duas principais vias intracelulares activadas pelo EGFR são a via RAS-RAF-MEK-MAPK, que controla a transcrição genética, progressão celular da fase G1 para a fase S e proliferação celular, e a via PI3K-Akt, responsável pela activação de uma cascata de sinais que inibem a apoptose e promovem a sobrevivência da célula. Estas vias de sinalização actuam directamente sobre o núcleo da célula, induzindo de forma global a proliferação, sobrevivência, e capacidade invasiva e de metastização da célula activada pelo EGFR. Esta acção sobre o núcleo estimula ainda a transcrição e produção de VEGF, factor de crescimento bloqueado pelo bevacizumab e que, como foi referido, fomenta a neoangiogénese induzida pelo tumor.^{155,157,158}

O cetuximab tem a capacidade de se ligar ao domínio extracelular do EGFR, inibindo de forma isostérica a activação do receptor por parte dos seus ligandos fisiológicos. Desta forma, as vias de sinalização dependentes do EGFR são afectadas de forma indirecta, permanecendo assim inactivas. No entanto, e ao contrário do que acontece com o bevacizumab, o seu mecanismo de acção não se limita a este simples bloqueio. A ligação do cetuximab elicia também uma resposta imunológica antitumoral por parte do organismo hospedeiro, incluindo um mecanismo conhecido como ADCC (Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos), que resulta na lise da célula tumoral por acção do sistema imunitário. Um terceiro componente deste complexo mecanismo de acção compreende ainda a internalização e degradação do receptor ao qual a molécula de anticorpo se ligou, diminuindo a expressão do EGFR à superfície da célula.^{155,159} O cetuximab aparenta ainda potenciar a actividade antineoplásica de outros fármacos citotóxicos, nomeadamente do irinotecano, provavelmente por facilitar a sua penetração no microambiente tumoral.^{155,160}

A adição de cetuximab aos protocolos de quimioterapia convencional usados no CCRm reflecte-se num agravamento global do perfil de toxicidade associado à terapêutica. Alguns efeitos adversos são característicos do cetuximab, como o *rash* cutâneo e outras toxicidades dermatológicas, cuja ocorrência deriva directamente do mecanismo de acção do fármaco e constitui um factor de prognóstico positivo para o sucesso da terapêutica anti-EGFR.^{161,162,163} Outra RAM tipicamente relacionada com a

administração deste anticorpo é a hipomagnesemia, que pode ainda potenciar a neurotoxicidade periférica habitualmente induzida pela oxaliplatina.¹⁶⁴ Para além destes efeitos, a adição de cetuximab parece ainda aumentar consideravelmente o risco de mucosite e de diarreia, qualquer que seja o esquema de quimioterapia associado.¹⁶⁵

Os mecanismos de resistência inata ao cetuximab prendem-se fundamentalmente com a dinâmica das vias de sinalização intracelular activadas pela estimulação do EGFR. Mutações nos genes que participam nestas vias, de entre os quais se destacam RAS (KRAS/NRAS), BRAF e PI3KCA, bem como a perda de expressão da proteína PTEN, ou ainda amplificações nos genes KRAS, ERBB2, ou MET, têm o potencial para permitir à célula tumoral a evasão ao bloqueio farmacológico, diminuindo consideravelmente a efectividade terapêutica desta estratégia.^{149,166,167,168,169}

De todos estes potenciais biomarcadores da terapêutica anti-EGFR, apenas o RAS “total” ou “expandido” (ocorrência de mutações nos exões 2, 3 ou 4 dos genes KRAS/NRAS) se apresenta perfeitamente validado e integrado na prática clínica.^{151,152} Desta forma, a selecção de doentes para terapêutica com cetuximab apresenta como condição necessária a determinação conjunta do estado mutacional destes proto-oncogenes nos candidatos. Apenas os indivíduos com fenótipo *wild-type* (WT), ou seja, que não apresentem qualquer mutação, podem ser seleccionados para a administração deste anticorpo. Cerca de 40% dos doentes apresentam uma mutação no codão 12 ou 13 do exão 2 do gene KRAS, aos quais se acrescentam cerca de 15 a 20% com mutações no NRAS ou variantes mais raras no KRAS, pelo que é fundamental identificar à partida esta elevada parcela de aproximadamente 55 a 60% de prováveis não respondedores.^{168,169,170,171,172} Algumas dúvidas subsistem, no entanto, relativamente à utilidade dos restantes possíveis biomarcadores, sobretudo face à sua reduzida expressão e aparente falta de selectividade, que levam a que estes não sejam actualmente determinados na prática clínica, pelo menos de forma generalizada.^{166,167}

Notavelmente, as mutações nos genes KRAS e NRAS podem também tornar-se prevalentes em tumores categorizados como *wild-type* numa primeira análise. Esta alteração do estado mutacional ocorrerá provavelmente devido à presença inicial de células com genótipo mutante, mas em expressão demasiado pequena para serem detectáveis. Após a administração de terapêutica direccionada ao EGFR, estes clones

seriam subsequentemente seleccionados por mecanismos evolutivos, originando um fenómeno de resistência secundária a esta estratégia.^{173,174}

Nestas circunstâncias, em que, de forma inata ou adquirida, os tumores não são sensíveis ao bloqueio do EGFR, a administração de fármacos dirigidos ao VEGF reveste-se de particular importância. Com efeito, dado que a efectividade do bevacizumab não é aparentemente afectada por alterações mutacionais nos genes envolvidos na via Ras/Raf/Mek/Erk, o recurso a uma estratégia que vise o antagonismo directo da angiogénese constitui a primeira escolha para a terapêutica destes doentes.^{119,149,167}

Outros marcadores de prognóstico da efectividade da terapêutica dirigida, moleculares ou não, têm sido explorados ao longo dos últimos anos. No entanto, o único, de entre estes, que efectivamente se destaca é a localização do tumor primário, que tem merecido um interesse considerável por parte da comunidade científica.¹⁵² Com efeito, tumores colorrectais localizados anatomicamente do lado direito (na porção proximal do cólon, compreendida entre o cego e o final do segundo terço do cólon transversal), parecem responder de forma díspar à terapêutica instituída, em relação aos primários situados à esquerda, entre o terço distal do cólon transversal (incluindo o ângulo esplénico) e o recto. Notavelmente, este impacto nos *outcomes* aparenta ser bastante pronunciado no caso da terapêutica com antagonistas do EGFR (independentemente do status mutacional do RAS), enquanto que a eficácia dos tratamentos dirigidos ao VEGF não será virtualmente afectada pela localização do tumor primário. Estes locais apresentam uma origem embrionária distinta entre si, o que poderá estar na génese das diferenças encontradas.^{175,176,177} Efectivamente, os tumores encontrados do lado esquerdo parecem apresentar um perfil genómico divergente em relação às neoplasias situadas à direita, o que sugere que uma tumorigénese diferenciada entre os dois subgrupos poderá estar intimamente correlacionada com as diferenças encontradas ao nível dos respectivos *outcomes* clínicos.⁸⁶ No que diz respeito ao bevacizumab, o facto de, como já foi aqui demonstrado, a sua eficácia ser menos condicionada pela genética do tumor, é coerente com a evidência descrita, e poderá de certa forma justificar a possível independência dos respectivos resultados terapêuticos em relação à localização da neoplasia primária.

Outras terapêuticas dirigidas, para além do bevacizumab e do cetuximab, foram mais recentemente aprovadas para o CCRm. No que diz respeito à estratégia que visa o

antagonismo da angiogénese, podem agora também ser considerados o aflibercept (ou VEGF *trap*), uma proteína de fusão recombinante que inibe vários mediadores da angiogénese, o regorafenib, uma pequena molécula de síntese química com a capacidade de inibir múltiplas cinases, e o ramucirumab, um anticorpo monoclonal humano antagonista do receptor 2 do VEGF. Apesar de os seus mecanismos de acção sugerirem uma superior capacidade inibitória relativamente ao bevacizumab, esta potencial vantagem não se traduziu, aparentemente, numa melhoria dos *outcomes* clínicos face a este anticorpo, pelo que estão habitualmente reservados para uma segunda linha terapêutica, ou posterior. No entanto, estes dados carecem de confirmação através de avaliações comparativas directas, dado que os fármacos em questão nunca foram estudados num contexto *head-to-head*.^{178,179,180,181}

Para além do cetuximab, existe um outro anticorpo direccionado ao domínio extracelular do EGFR aprovado para o CCRm, o panitumumab. Este apresenta como principal diferença, face ao cetuximab, o facto de ser totalmente humanizado, partilhando com o cetuximab o mecanismo de acção e o posicionamento terapêutico na gestão deste tipo de tumores. Não existe, no entanto, qualquer estudo que compare directamente os dois anticorpos em primeira linha, pelo que a sua aparente equivalência terapêutica neste contexto deriva apenas de comparações indirectas, e de extrapolação dos resultados de um ensaio clínico de não inferioridade, e que foi conduzido em linhas posteriores.^{182,183,184} Adicionalmente, apesar de o panitumumab apresentar um contexto de utilização clínica semelhante ao do cetuximab, o uso deste fármaco revela-se de reduzida expressão na prática, relativamente ao seu congénere quimérico.¹⁸⁵

Importa ainda referir a emergência de novas estratégias terapêuticas que, apesar de não compreenderem a inibição do VEGF ou do EGFR, são de igual modo dirigidas a alvos moleculares específicos. Com efeito, duas recentes abordagens farmacológicas, orientadas para subpopulações bastante restritas de doentes com cancro colorrectal metastizado, têm obtido resultados promissores. Estes são, contudo, ainda muito preliminares, pelo que a utilização destes fármacos na prática clínica não constitui, por enquanto, uma realidade globalizada. Uma das novas estratégias é dirigida a doentes que apresentem uma mutação no gene BRAF (cerca de 8 % dos doentes com CCRm⁸⁶), e compreende o antagonismo directo da proteína cinase BRAF, que integra a via RAS-RAF-MEK-ERK. Estes inibidores, cuja utilização em doentes com melanoma portadores

da referida mutação se encontra já bastante disseminada, têm sido estudados com algum sucesso neste subgrupo de doentes (habitualmente de muito pior prognóstico em relação a doentes *wild-type*), sobretudo quando administrados em conjugação com inibidores da MEK e do EGFR.¹⁸⁶

A segunda abordagem inovadora referida não representa uma estratégia clássica, dado que, ao contrário do que acontece habitualmente, os seus alvos não são moléculas biológicas tumorigénicas. Esta modalidade terapêutica, que, quando estudada com sucesso para o tratamento de diversos outros tipos de neoplasia, ficou amplamente conhecida como Imunoterapia, tem como princípio a activação do sistema imunitário do próprio hospedeiro, de forma a que este assuma um papel primordial no reconhecimento e eliminação das células tumorais. A potenciação da actividade antineoplásica imune é efectuada por intermédio da administração de anticorpos monoclonais, que inibem mecanismos de autorregulação imunitária conhecidos como *checkpoints* imunitários, como o PD-1/PD-L1 e o CTLA-4. A utilidade clínica destes inibidores tem sido consideravelmente estudada no cancro colorrectal metastizado, quer em monoterapia, quer através de combinações de diferentes anticorpos, ou ainda em adição a terapêutica dirigida e/ou quimioterapia convencional. No entanto, estes fármacos apenas aparentam ser activos numa subpopulação muito específica de doentes, que apresentam elevada instabilidade de microssatélites (*MSI-high*) ou deficiência ao nível do sistema de *mismatch repair*, características que normalmente são coincidentes e estão presentes em aproximadamente 4%⁸⁶ dos doentes com CCRm.^{187,188} A actividade destes agentes, ainda que baseada actualmente em evidência pouco robusta, tem-se revelado bastante promissora, e poderá ser futuramente exponenciada pela restrição da utilização de imunoterapia a indivíduos com tumores colorrectais de elevada carga mutacional. Com efeito, a densidade mutacional parece constituir um marcador de prognóstico da eficácia clínica desta estratégia, e aparenta assumir ainda maior relevância no caso do CCRm, comparativamente a outras neoplasias.^{189,190}

A incorporação das estratégias baseadas no bloqueio do EGFR e do VEGF no arsenal farmacoterapêutico ao dispor dos oncologistas tem proporcionado, desde a sua aprovação regulamentar por parte da FDA e da EMA durante os anos de 2004 e 2005, uma melhoria substancial no que diz respeito aos *outcomes* dos doentes com CCRm. Efectivamente, desde a generalização do seu uso, antes da qual era atingida uma

mediana da sobrevida de aproximadamente 18 meses, a OS destes doentes estendeu-se até aos cerca de 30 meses.¹⁹¹ Contudo, apesar destes resultados clinicamente relevantes, e do evidente benefício para os doentes, o custo associado à terapêutica deste tipo de tumores aumentou exponencialmente com a gradual evolução que se tem verificado, colocando maior pressão sobre os sistemas de saúde.¹⁹²

Desde a aprovação do bevacizumab, o último dos grandes marcos evolutivos no paradigma de tratamento do CCRm, nenhum outro novo fármaco revolucionou verdadeiramente a terapêutica desta neoplasia. Enquanto a procura por alternativas inovadoras não produz novos e significativos resultados, constitui-se de vital importância a optimização das terapêuticas aprovadas, cujo padrão de utilização ideal está longe de ser inequívoco. Respondendo a esta premente necessidade, dois importantes ensaios clínicos aleatorizados, o *German AIO study KRK-0306 (FIRE-3)*, promovido por um consórcio oncológico europeu, e o *CALGB/SWOG 80405*, conduzido por um grupo de investigação norte-americano, apresentaram resultados recentemente.^{193,194,195}

O RCT de Fase III designado por FIRE-3 procurou comparar directamente os *outcomes* da utilização em primeira linha de bevacizumab ou cetuximab no CCRm, aos quais foi adicionado o *backbone* de quimioterapia FOLFIRI. Os seus resultados traduziram uma ligeira, mas significativa, superioridade no *outcome* de OS do cetuximab em relação ao bevacizumab, para doentes KRAS *wild-type* (mediana superior em 3,7 meses).¹⁹³ Esta superioridade foi, no entanto, mais acentuada (8,1 meses) nos doentes que eram totalmente RAS *wild-type*, ou seja, que não apresentavam quaisquer mutações, tanto no gene KRAS, como no NRAS.¹⁹⁴ Contudo, mesmo na população RAS *wild-type*, ambos os braços de tratamento demonstraram idênticas taxas de resposta e PFS e, no que diz respeito à sobrevida global, a separação decisiva entre as duas curvas só se desenha relativamente tarde, por volta dos 24 meses de *follow-up*. A interpretação conjunta destes resultados parece assim denotar alguma inconsistência entre eles, que poderá eventualmente estar relacionada com a influência de outros factores que não a alocação ao tratamento inicial, como a segunda linha de terapêutica, que era da escolha do investigador.^{193,194,196}

O ensaio clínico CALGB/SWOG 80405, também de Fase III, investigou a eficácia comparativa entre estes dois anticorpos num contexto terapêutico similar ao do FIRE-3,

mas desta vez acompanhados de FOLFIRI ou de FOLFOX (mFOLFOX6). No entanto, e de forma interessante, os resultados deste RCT não vieram confirmar a superioridade patenteada pelo cetuximab no FIRE-3. Com efeito, o anticorpo anti-EGFR apenas apresentou uma vantagem não significativa de um (1,0) mês em relação à mediana da sobrevida global conseguida com a administração de bevacizumab, em doentes que não eram portadores de uma mutação no KRAS. Esta ausência de superioridade do cetuximab foi igualmente observada quando a análise foi restringida a doentes RAS *wild-type*, e verificou-se também em todos os outros *endpoints* avaliados, para além da OS, em ambas as populações. Este estudo apresentava como limitação, contudo, o facto de o esquema de quimioterapia associado ao anticorpo ser da escolha do investigador, entre as duas alternativas referidas. Não obstante, a ausência de aleatorização entre FOLFIRI e FOLFOX foi tida em consideração na análise dos resultados, que foram estatisticamente ajustados para a influência da QT como covariável, pelo que o impacto deste potencial viés terá sido mitigado. Adicionalmente, os dados de OS da população RAS^{wt} foram também analisados de acordo com o subgrupo de quimioterapia concomitante que foi administrada aos doentes. Curiosamente, parece existir alguma vantagem do cetuximab sobre o bevacizumab nos doentes cujo esquema escolhido foi o mFOLFOX6, mas o mesmo não acontece com os indivíduos que receberam FOLFIRI, o que contrasta marcadamente com os resultados do ensaio FIRE-3.¹⁹⁵

Apesar de terem providenciado mais e melhor informação acerca das duas principais estratégias farmacoterapêuticas competitivas utilizadas no CCRm sem mutações nos proto-oncogenes KRAS e NRAS, os dois recentes estudos não conseguiram dissipar totalmente as dúvidas existentes neste contexto terapêutico, mesmo quando analisados no enquadramento de um terceiro ensaio (o estudo PEAK, de Fase II), que comparou outro inibidor do EGFR (panitumumab) com bevacizumab.^{197,198} Adicionalmente, verifica-se, no âmbito destas terapêuticas dirigidas, uma manifesta carência de dados de efectividade (*real-world data*) e de *outcomes* reportados pelo doente (PRO), à qual se alia a recente incerteza em torno da influência da localização do tumor primário na *performance* comparativa destes fármacos. Por conseguinte, dadas as importantes lacunas de conhecimento que ainda persistem, será de elevado interesse clínico a condução de um Estudo de Efectividade Comparativa que envolva estas duas opções terapêuticas, e que possa contribuir para as dirimir.

CAPÍTULO 1.3

OBJECTIVOS E CONTEXTUALIZAÇÃO DA TESE

O cancro colorrectal constitui-se como um dos mais incidentes e de maior mortalidade em Portugal e à escala global. Para a doença metastizada (CCRm), a primeira linha de terapêutica farmacológica consiste no recurso a quimioterapia convencional e, sempre que possível, na conjugação desta com um de dois anticorpos monoclonais: cetuximab (a mais representativa das terapêuticas dirigidas ao EGFR) ou bevacizumab. O actual conhecimento molecular da patogénese do CCRm permitiu o reconhecimento de tumores notavelmente menos sensíveis aos inibidores do EGFR, que possuem como denominador comum mutações nos proto-oncogenes KRAS ou NRAS. No entanto, nos doentes sem uma destas mutações, não prevalece um claro benefício de qualquer um destes anticorpos sobre o outro. Esta incerteza, aliada a outras lacunas de evidência que foram aqui paulatinamente elencadas, compromete a optimização do potencial terapêutico de ambas as estratégias e a consequente maximização do seu perfil benefício-risco. Paralelamente, a efectividade destes tratamentos encontra-se totalmente inexplorada no contexto português, o que, dada a marcada influência farmacogenética subjacente à terapêutica da patologia, acaba também por constituir uma limitação à perfeita utilização clínica dos fármacos no enquadramento nacional.

Face ao panorama apresentado, o objectivo primordial desta tese consiste na utilização de uma abordagem de Investigação de Efectividade Comparativa, de forma a, por intermédio dos métodos de síntese e geração de evidência anteriormente descritos, contribuir para a potenciação das estratégias farmacológicas que compõem o algoritmo da terapêutica actual do cancro colorrectal metastizado. Só através do aperfeiçoamento máximo deste tipo de algoritmos, e da sua aplicação generalizada na clínica, é possível assegurar que tanto doentes, como os próprios sistemas de saúde, obtêm o maior benefício de todas as alternativas de tratamento para uma dada patologia, enquanto se expõem, simultaneamente, a um risco minimizado e globalmente aceitável.

A investigação baseada em metodologias de geração de evidência, materializada na implementação do estudo CUBICC (*Cetuximab versus Bevacizumab: a Comparative effectiveness study in Colorectal cancer*), foi realizada num contexto de prática clínica hospitalar real (Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, ou CHULN), através da condução de estudos observacionais, cuja aplicabilidade foi aqui amplamente debatida. Face às crescentes exigências, dos diversos *stakeholders* envolvidos, em relação à

análise de *real-world data*, torna-se fundamental capacitar os grandes centros clínicos para a colheita, sistematização e avaliação, de forma rotineira e padronizada, deste tipo de dados, e dotar os seus profissionais das competências específicas implicadas nos referidos processos. A investigação conduzida pode representar também uma importante ferramenta de diagnóstico acerca desta realidade, determinante para a evolução do papel da prática clínica quotidiana, da sua convencional postura passiva, para uma participação que se pretende activa e preponderante na produção de evidência com significado clínico para a Sociedade.

A tese encontra-se subdividida em cinco capítulos. No **Capítulo 1** é introduzido o paradigma da avaliação contínua de evidência farmacoepidemiológica, enfatizando a necessidade de aquisição e comparação de dados de efectividade para o sucesso deste propósito, ao mesmo tempo que são discutidos o potencial e as limitações inerentes aos dados observacionais. O capítulo inicial compreende ainda uma abrangente revisão narrativa do estado da arte da terapêutica do cancro colorrectal metastizado. O intuito primordial desta revisão foi o de identificar as lacunas de evidência mais significativas acerca da integração das terapêuticas dirigidas (cetuximab e bevacizumab) no algoritmo de tratamento desta doença, bem como aquelas que poderiam ser eventualmente dirimidas através da realização de investigação com recurso às ferramentas tipificadas da Efectividade Comparativa. A investigação descrita nos três capítulos subsequentes resultou dessa elencagem, e foi baseada em metodologias de síntese ou de geração de evidência, de acordo com o que foi considerado mais apropriado para responder a cada questão individual.

O **Capítulo 2** corresponde à descrição da elaboração de uma revisão sistemática e respectiva meta-análise dos dados resultantes, métodos de eleição para a síntese de evidência clínica. O objectivo desta investigação consistiu em responder à incerteza actual acerca do perfil benefício-risco comparativo da utilização de um esquema de *backbone* triplo de quimioterapia (FOLFOXIRI), face aos dupletos de fármacos (FOLFOX ou FOLFIRI) habitualmente utilizados na clínica. Através da análise dos *outcomes* agregados de vários ensaios clínicos de pequena dimensão que compararam directamente estas duas estratégias, é explorada a aplicabilidade e o potencial clínico

do triplete no CCRm, com particular enfoque na sua conjugação com terapêuticas dirigidas, nomeadamente com bevacizumab.

No **Capítulo 3** é apresentado um estudo de coorte prospectivo – desenho que constitui o paradigma de validade interna para os estudos observacionais –, conduzido no CHULN, que investigou os *outcomes* reportados por doentes (*patient-reported outcomes*, ou PRO) sob terapêutica com cetuximab ou bevacizumab. Este estudo *head-to-head* comparou os PRO e a qualidade de vida experienciada pelos participantes em duas coortes de tratamento com cada um dos anticorpos, através da avaliação comparativa da evolução dos *scores* de questionários validados, que foram ministrados periodicamente ao longo do curso da terapêutica. Os resultados obtidos fornecem novos e relevantes dados acerca da tolerabilidade do tratamento com estes medicamentos em doentes com CCRm, quando adicionados aos regimes de quimioterapia convencional.

O **Capítulo 4** é constituído pela exposição da elaboração e conclusões de um estudo de coorte de modelo híbrido, essencialmente retrospectivo, mas cuja informação foi complementada com recolha prospectiva de dados. Esta investigação, igualmente efectuada no CHULN, teve como objectivo a caracterização e comparação, em diferentes contextos da doença metastizada, dos *outcomes* clínicos – taxas de resposta e de ressecção de metástases, sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) – resultantes da efectividade da terapêutica com bevacizumab ou cetuximab no CCRm. Alicerçado na quantificação de *outcomes* de duas terapêuticas competitivas em ambiente de prática clínica real, e na sua interpretação perante a evidência existente, este estudo teve a capacidade de fornecer dados adicionais de considerável utilidade para a optimização da utilização de ambas as estratégias. De entre os resultados, talvez o maior destaque possa ser atribuído aos dados encontrados nos doentes com tumores primários situados no cólon direito, subgrupo populacional onde foram observadas diferenças entre os *outcomes* obtidos com a administração dos dois anticorpos.

O **Capítulo 5** compreende a discussão global da investigação realizada, na qual são sumarizados e debatidos os resultados e as conclusões dos diferentes estudos que a compõem, integrando-os na evidência clínica mais actual. Neste capítulo final são

igualmente abordados os obstáculos encontrados ao longo da condução do trabalho de investigação, e analisados os desafios actuais e perspectivas futuras da Investigação em Efectividade Comparativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2000;405(6788):857-865. doi:10.1038/35015728
2. Issa AM. Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century. *Mcgill J Med*. 2007;10(1):53-57.
3. Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1093-1098. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1660
4. Lonergan M, Senn SJ, McNamee C, et al. Defining drug response for stratified medicine. *Drug Discov Today*. 2017;22(1):173-179. doi:10.1016/j.drudis.2016.10.016
5. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med*. 2009;122(2):114-120. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.030
6. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer*. 2014;110(3):551-555. doi:10.1038/bjc.2013.725
7. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):495-506. doi:10.1038/nrd3501
8. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials : " To whom do the results of this trial apply ?" *Lancet*. 2005;365:82-93.
9. Meyer RM. Generalizing the Results of Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2010;2007:2009-2011. doi:10.1200/JCO.2009.25.4359
10. Ludmir EB, Mainwaring W, Lin TA, et al. Factors Associated with Age Disparities among Cancer Clinical Trial Participants. *JAMA Oncol*. 2019;77030:3-7. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2055
11. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer KL, Bastholt L, Schmidt H, Svane IM. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer*. 2017;74:89-95. doi:10.1016/j.ejca.2016.12.017
12. Unger JM, Hershman DL, Fleury ME, Vaidya R. Association of Patient Comorbid Conditions With Cancer Clinical Trial Participation. *JAMA Oncol*. 2019;1-8. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5953
13. Stewart DJ, Kurzrock R. Fool's gold, lost treasures, and the randomized clinical trial. *BMC Cancer*.

- 2013;13:193. doi:10.1186/1471-2407-13-193
14. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer*. 2007;96(8):1166-1169. doi:10.1038/sj.bjc.6603685
 15. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3570-3577. doi:10.1200/JCO.2012.42.2592
 16. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *Bmj*. 2017;j4530. doi:10.1136/bmj.j4530
 17. Vodicka E, Kim K, Devine EB, Gnanasakthy A, Scoggins JF, Patrick DL. Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013). *Contemp Clin Trials*. 2015;43:1-9. doi:10.1016/j.cct.2015.04.004
 18. Bruner DW, Movsas B, Basch E. Capturing the Patient Perspective: Patient-Reported Outcomes as Clinical Trial Endpoints. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012;32:139-144. doi:10.14694/EdBook_AM.2012.32.139
 19. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4249-4255. doi:10.1200/JCO.2012.42.5967
 20. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):910-915. doi:10.1200/JCO.2014.57.9334
 21. Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):e267-e274. doi:10.1016/S1470-2045(18)30097-4
 22. Pearson SD. Cost, coverage, and comparative effectiveness research: the critical issues for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4275-4281. doi:10.1200/JCO.2012.42.6601
 23. Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(3):346-349. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03589.x
 24. Sorenson C, Drummond M, Chalkidou K. Comparative effectiveness research: the experience of the National Institute for Health and Clinical Excellence. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4267-4274.

doi:10.1200/JCO.2012.42.1974

25. Hilal T, Sonbol MB, Prasad V. Analysis of Control Arm Quality in Randomized Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA Oncol.* 2019;1-6. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0167
26. Hatswell AJ, Baio G, Berlin JA, Irs A, Freemantle N. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: Analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. *BMJ Open.* 2016;6(6). doi:10.1136/bmjopen-2016-011666
27. Shepshelovich D, Tibau A, Goldvaser H, et al. Postmarketing Modifications of Drug Labels for Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Between 2006 and 2016 With and Without Supporting Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):JCO.2017.77.559. doi:10.1200/JCO.2017.77.5593
28. Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-854. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02072.x
29. Song F, Xiong T. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions : meta-epidemiological study. *Bmj.* 2011;1-11. doi:10.1136/bmj.d4909
30. Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(March):544-549. doi:10.1002/pds
31. Wilensky GR. Developing a center for comparative effectiveness information. *Health Aff (Millwood).* 2006;25(6):w572-85. doi:10.1377/hlthaff.25.w572
32. Institute of Medicine of the National Academies. *Knowing What Works in Health Care: A Roadmap for the Nation.*; 2008.
33. Sox H, Greenfield S. Comparative Effectiveness Research : A Report From the Institute of Medicine. *Ann Intern Med.* 2009;151(June):203-205.
34. Institute of Medicine of the National Academies — Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization. *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research.*; 2009.
35. U.S.A. Government. *American Recovery and Reinvestment Act of 2009.*; 2009:1-407. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-111hr1enr/pdf/BILLS-111hr1enr.pdf>.
36. U.S.A. Government. *Patient Protection and Affordable Care Act.*; 2010. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-111hr3590enr/pdf/BILLS-111hr3590enr.pdf>.
37. Washington E, Lipstein SH. The Patient-Centered Outcomes Research Institute — Promoting

- Better Information, Decisions, and Health. *N Engl J Med*. 2014;31(1):1-3.
38. Iglehart JK. Prioritizing Comparative-Effectiveness Research — IOM Recommendations. *N Engl J Med*. 2009;325-328.
39. Lowry SJ, Loggers ET, Bowles EJ a, Wagner EH. Evidence gaps in advanced cancer care: community-based clinicians' perspectives and priorities for CER. *Am J Manag Care*. 2012;18(5 Spec No. 2):SP77-83.
40. Armstrong K. Methods in comparative effectiveness research. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4208-4214. doi:10.1200/JCO.2012.42.2659
41. Lyman GH, Levine M. Comparative effectiveness research in oncology: an overview. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4181-4184. doi:10.1200/JCO.2012.45.9792
42. Lyman GH. Comparative effectiveness research in oncology. *Oncologist*. 2013;18(6):752-759. doi:10.1634/theoncologist.2012-0445
43. Meyer A-M, Wheeler SB, Weinberger M, Chen RC, Carpenter WR. An overview of methods for comparative effectiveness research. *Semin Radiat Oncol*. 2014;24(1):5-13. doi:10.1016/j.semradonc.2013.09.002
44. Hahn OM, Schilsky RL. Randomized controlled trials and comparative effectiveness research. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4194-4201. doi:10.1200/JCO.2012.42.2352
45. Luce B, Kramer J, Goodman S, et al. Rethinking Randomized Clinical Trials for Comparative Effectiveness. *Ann Intern Med*. 2009;151(June):206-209.
46. Mailankody S, Prasad V. Comparative Effectiveness Questions in Oncology. *N Engl J Med*. 2014;17(370):1478-1481. doi:10.1056/NEJMp1400488
47. Korn EL, Freidlin B. Methodology for comparative effectiveness research: potential and limitations. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4185-4187. doi:10.1200/JCO.2012.44.8233
48. Hershman DL, Wright JD. Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4215-4222. doi:10.1200/JCO.2012.41.6701
49. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-1457.
50. The GRACE Initiative - Good Research for Comparative Effectiveness. *GRACE Principles*.; 2010.
51. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2)*. Vol 44.; 2013.

52. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd. Vol 758.; 2008.
doi:10.1136/jech.41.3.263
53. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices Task Force Report - Part III. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12(8):1062-1073. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x
54. Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(5):2333-2355. doi:10.1177/0962280215597579
55. Grimes DA, Schulz KF. Epidemiology series Cohort studies : marching towards outcomes. *Lancet*. 2002;359:341-345.
56. Lyman GH, Levine M. Epilogue: the peril and the promise of comparative effectiveness research in oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4282. doi:10.1200/JCO.2012.45.9800
57. Abernethy AP, Abrahams E, Barker A, et al. Turning the tide against cancer through sustained medical innovation: the pathway to progress. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1081-1086.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3430
58. Peppercorn J, Zafar SY, Houck K, Ubel P, Meropol NJ. Does comparative effectiveness research promote rationing of cancer care ? *Lancet Oncol*. 2014;15:132-138.
59. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective : Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;1-7.
doi:10.1200/JCO.2013.53.8009
60. Garattini S, Bertele' V. How can we regulate medicines better? *BMJ*. 2007;335(7624):803-805.
doi:10.1136/bmj.39281.615706.94
61. Miller FG, Ph D, Joffe S. Equipoise and the Dilemma of Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2011;365(6):476-480.
62. Glaeske G. The Dilemma Between Efficacy as Defined by Regulatory Bodies and Effectiveness in Clinical Practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(7):115-116. doi:10.3238/arztebl.2012.0115
63. Eichler H-G, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):426-437. doi:10.1038/clpt.2011.345
64. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):234-246. doi:10.1002/cpt.59

65. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855-869. doi:10.1007/s40264-017-0572-8
66. European Medicines Agency. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies. 2016;(EMA/PDCO/CAT/CMDh/PRAC/CHMP/261500/2015):1-14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196379.pdf.
67. European Medicines Agency. Final report on the adaptive pathways pilot. 2016;EMA/276376(July):1-23. doi:10.3386/w18964
68. European Medicines Agency. Adaptive pathways: key learnings and next steps. 2016;EMA/484516(August):0-2.
69. European Medicines Agency - The Cross-Committee Task Force on Patient Registries. Discussion paper : Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. 2018;EMA/763513:1-46.
70. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>. Published 2018. Accessed January 13, 2019.
71. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;0:1-31. doi:10.3322/caac.21492
72. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>. Published 2013. Accessed July 13, 2014.
73. Ahmed S, Johnson K, Ahmed O, Iqbal N. Advances in the management of colorectal cancer: from biology to treatment. *Int J Colorectal Dis.* June 2014. doi:10.1007/s00384-014-1928-5
74. Cotter J. Colorectal cancer: Portugal and the world. *Acta Med Port.* 2013;26(5):485-486. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192082>.
75. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. Colorectal cancer in Portugal. *Eur J Health Econ.* 2010;10 Suppl 1:S65-73. doi:10.1007/s10198-009-0187-9
76. OECD (2019), Elderly population (indicator). doi: 10.1787/8d805ea1-en (Accessed on 14 January

- 2019). <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm#indicator-chart>.
77. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030-1047. doi:10.1016/S0140-6736(10)60353-4
78. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):409-423. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003
79. Tabung FK, Liu L, Wang W, et al. Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *JAMA Oncol*. 2018;02115:1-8. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4844
80. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 2018;(April):1-8. doi:10.1038/s41416-018-0264-x
81. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(6):572. doi:10.1001/jama.2017.7630
82. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8):27-32. doi:10.1093/jnci/djw322
83. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2019;gutjnl-2019-319511. doi:10.1136/gutjnl-2019-319511
84. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-2460.
85. Theodoratou E, Montazeri Z, Hawken S, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(19):1433-1457. doi:10.1093/jnci/djs369
86. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(1):125-136.e3. doi:10.1016/j.ccell.2017.12.004
87. Fearon EF, Vogelstein B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-767.
88. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:343-364. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092317
89. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-1356. doi:10.1038/nm.3967
90. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.

91. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
92. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008;40(5):600-608. doi:10.1038/ng.115
93. Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet*. 2018;(LD). doi:10.1038/s41588-018-0286-6
94. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. RAF/ RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002;418(August):2002. doi:10.1038/418934a
95. Sylvester BE, Vakiani E. Tumor evolution and intratumor heterogeneity in colorectal carcinoma : insights from comparative genomic profiling of primary tumors and matched metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):1-8. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.083
96. Markowitz SD. Aspirin and Colon Cancer — Targeting Prevention? *N Engl J Med*. 2007;336(21):2195-2198.
97. Mathonnet M, Perraud A, Christou N, et al. Hallmarks in colorectal cancer: Angiogenesis and cancer stem-like cells. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4189-4196. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4189
98. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-337. doi:10.1038/nature11252
99. Gawlick U, Lu KC, Douthit M a, et al. Stage III & IV colon and rectal cancers share a similar genetic profile: a review of the Oregon Colorectal Cancer Registry. *Am J Surg*. 2013;205(5):608-612; discussion 612. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.029
100. Leibowitz B, Qiu W, Buchanan ME, et al. BID mediates selective killing of APC-deficient cells in intestinal tumor suppression by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(46):16520-16525. doi:10.1073/pnas.1415178111
101. Veettil SK, Jinatongthai P, Nathisuwan S, et al. Efficacy and safety of chemopreventive agents on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and network meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1433-1445.
102. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, et al. Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/JCO.2015.65.3519
103. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with

- previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;355(i6188):1-12. doi:10.1136/bmj.i6188
104. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: The promise of precision chemoprevention. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(3):173-186. doi:10.1038/nrc.2016.4
 105. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v70-7. doi:10.1093/annonc/mdq168
 106. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-2516. doi:10.1093/annonc/mds236
 107. Secretan BL, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1734-1740. doi:10.1056/NEJMSr1714643
 108. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224
 109. NCCN - Panel Members Colon Cancer. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer. Version 2.2016.*; 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 110. NCCN - Panel Members Rectal Cancer. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Rectal Cancer. Version 2.2016.*; 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
 111. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ*. 2007;335(7622):715-718. doi:10.1136/bmj.39321.527384.BE
 112. Majano SB, Girolamo C Di, Rachet B, et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2018;2045(18):1-14. doi:S1470204518306466
 113. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2013;20(5):e420-41. doi:10.3747/co.20.1469
 114. André T, De Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33.

doi:10.1200/JCO.2015.63.4238

115. Hong YS, Nam B-H, Kim K-P, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1245-1253. doi:10.1016/S1470-2045(14)70377-8
116. Malvezzi M, Arfé a, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(4):947-956. doi:10.1093/annonc/mdq774
117. Morris EJA, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(7):1110-1118. doi:10.1002/bjs.7032
118. Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer.* 2016;53:105-114. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.055
119. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016:mdw235. doi:10.1093/annonc/mdw235
120. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6):985-992. doi:10.1093/annonc/mdn735
121. Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R. Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33 Suppl 2:S42-51. doi:10.1016/j.ejso.2007.09.017
122. Devaud N, Kanji ZS, Dhani N, et al. Liver resection after chemotherapy and tumour downsizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford).* 2013;(February):20-24. doi:10.1111/hpb.12159
123. Brouquet A, Overman MJ, Kopetz S, et al. Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified? *Cancer.* 2011;117(19):4484-4492. doi:10.1002/cncr.26036
124. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, Mcleod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Curr Oncol.* 2013;20(3):255-265.
125. Lin B-R, Chang T-C, Lee Y-C, Lee P-H, Chang K-J, Liang J-T. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):1026-1032. doi:10.1245/s10434-008-0286-3

126. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3117-3125. doi:10.1200/JCO.2008.21.6663
127. Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):660-671. doi:10.1016/S1470-2045(18)30140-2
128. Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Sequencing of treatment in metastatic colorectal cancer: Where to fit the target. *World J Gastroenterol*. 2014;20(8):1993-2004. doi:10.3748/wjg.v20.i8.1993
129. Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(2):75-89. doi:10.1177/1758834011431592
130. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(3):155-166. doi:10.1016/j.clcc.2011.11.001
131. Parikh AR, Lee F-C, Yau L, et al. MAVERICC, a randomized, biomarker-stratified, phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab vs FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2018:clincanres.1221.2018. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1221
132. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nor. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-1676. doi:10.1200/JCO.2006.09.0928
133. Ficorella C, Bruera G, Cannita K, et al. Triplet chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: toward the best way to safely administer a highly active regimen in clinical practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(4):229-237. doi:10.1016/j.clcc.2012.05.001
134. Jain VK, Hawkes EA, Cunningham D. Integration of Biologic Agents With Cytotoxic Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(4):245-257. doi:10.1016/j.clcc.2011.04.001
135. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(6):563-572.
136. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, et al. Phase III Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and 5-Fluorouracil/Leucovorin vs. FOLFOX-Bevacizumab in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*.

- 2011;11(2):101-111. doi:10.1016/j.clcc.2011.05.006
137. Ocean AJ, Polite B, Christos P, et al. Cetuximab is associated with excessive toxicity when combined with bevacizumab plus mFOLFOX6 in metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(5):290-296. doi:10.3816/CCC.2010.n.042
138. Huang J, Nair SG, Mahoney MR, et al. Comparison of FOLFIRI With or Without Cetuximab in Patients With Resected Stage III Colon Cancer; NCCTG (Alliance) Intergroup Trial N0147. *Clin Colorectal Cancer*. December 2013;1-10. doi:10.1016/j.clcc.2013.12.002
139. Alberts SR, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer - A Randomized Trial. *J Am Med Assoc*. 2012;307(13):1383-1393.
140. Sclafani F, Gonzalez D, Cunningham D, et al. RAS mutations and cetuximab in locally advanced rectal cancer: Results of the EXPERT-C trial. *Eur J Cancer*. 2014;44. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.002
141. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):11-16. doi:10.1200/JCO.2010.30.0855
142. Hewish M, Cunningham D. First-line treatment of advanced colorectal cancer. *Lancet*. 2011;377(9783):2060-2062. doi:10.1038/ijo.2010.222.Resnick
143. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157038>.
144. Marques I, Araújo A, de Mello RA. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer: current and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7955-7971. doi:10.3748/wjg.v19.i44.7955
145. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5051-5060. doi:10.3748/wjg.v19.i31.5051
146. Martins SF, Garcia EA, Luz MAM, Pardal F, Rodrigues M, Filho AL. Clinicopathological correlation and prognostic significance of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 and VEGFR-3 expression in colorectal cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2013;10(2):55-67.
147. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(1):1-13. doi:10.1016/j.clcc.2011.05.005
148. Chong G, Tebbutt NC. Using bevacizumab with different chemotherapeutic regimens in

- metastatic colorectal cancer: balancing utility with low toxicity. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(5):309-317. doi:10.1177/1758834010375096
149. Luo H-Y, Xu R-H. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3858-3874. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3858
150. Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives. *Cancer Lett*. 2012;320(2):130-137. doi:10.1016/j.canlet.2012.03.008
151. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from The American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1453-1496. doi:10.1200/JCO.2016.71.9807
152. Goey KKH, Sørbye H, Glimelius B, et al. Consensus statement on essential patient characteristics in systemic treatment trials for metastatic colorectal cancer: Supported by the ARCAD Group. *Eur J Cancer*. 2018;100:35-45. doi:10.1016/j.ejca.2018.05.010
153. Graham J, Muhsin M, Kirkpatrick P. Cetuximab. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(7):549-550. doi:10.1038/nrd1445
154. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJW, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell*. 2005;7(4):301-311. doi:10.1016/j.ccr.2005.03.003
155. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1160-1174. doi:10.1056/NEJMr0707704
156. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. 2014;79:34-74. doi:10.1016/j.phrs.2013.11.002
157. Di Fiore F, Sesboué R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;103(12):1765-1772. doi:10.1038/sj.bjc.6606008
158. Brand TM, Iida M, Li C, Wheeler DL. The Nuclear Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Network and its Role in Cancer. *Discov Med*. 2012;12(66):419-432.
159. Pander J, Heusinkveld M, van der Straaten T, et al. Activation of tumor-promoting type 2 macrophages by EGFR-targeting antibody cetuximab. *Clin Cancer Res*. 2011;17(17):5668-5673. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0239
160. Chu C, Abbara C, Tandia M, et al. Cetuximab increases concentrations of irinotecan and of its active metabolite SN-38 in plasma and tumour of human colorectal carcinoma bearing mice.

- Fundam Clin Pharmacol.* March 2014. doi:10.1111/fcp.12071
161. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-1417. doi:10.1056/NEJMoa0805019
162. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol.* January 2013. doi:10.1007/s11523-013-0257-x
163. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;1-12. doi:10.1016/j.clcc.2017.12.004
164. Kono T, Satomi M, Asama T, et al. Cetuximab-induced hypomagnesaemia aggravates peripheral sensory neurotoxicity caused by oxaliplatin. *J Gastrointest Oncol.* 2010;1(2):97-101. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2010.024
165. Miroddi M, Sterrantino C, Simonelli I, Ciminata G, Phillips RS, Calapai G. Risk of grade 3-4 diarrhea and mucositis in colorectal cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies regimens: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(0):355-371. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.06.004
166. Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. The role of personalized medicine in metastatic colorectal cancer: an evolving landscape. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(5):381-395. doi:10.1177/1756283X13491797
167. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(5):274-281. doi:10.3816/CCC.2010.n.040
168. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):2091-2096. doi:10.1200/JCO.2009.21.9170
169. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Overcoming Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015. 2015;35:e149-56. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e149
170. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753-762.

doi:10.1016/S1470-2045(10)70130-3

171. Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: Refining the patient population. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):682-685. doi:10.1200/JCO.2014.58.9325
172. Hecht JR, Douillard J-Y, Schwartzberg L, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(8):653-659. doi:10.1016/j.ctrv.2015.05.008
173. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486(7404):532-536. doi:10.1038/nature11156
174. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med*. 2015;21(7):795-801. doi:10.1038/nm.3870
175. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.007
176. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-1729. doi:10.1093/annonc/mdx175
177. Loupakis F, Hurwitz HI, Saltz L, et al. Impact of primary tumour location on efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018;119(12):1451-1455. doi:10.1038/s41416-018-0304-6
178. Jitawatanarat P, Wee W. Update on antiangiogenic therapy in colorectal cancer: aflibercept and regorafenib. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(2):231-238. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.008
179. Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? *Cancer Manag Res*. 2013;5:103-115. doi:10.2147/CMAR.S45193
180. Boku N, Yamamoto S. Selection of Second-line Anti-angiogenic Agents After Failure of Bevacizumab-containing First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(4):251-254. doi:10.1016/j.clcc.2018.07.012
181. Røed Skårderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, Larsen FO, Nielsen DL. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:61-73. doi:10.1016/j.ctrv.2017.10.011
182. Prenen H, Vecchione L, Van Cutsem E. Role of targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Target Oncol*. 2013;8(2):83-96. doi:10.1007/s11523-013-0281-x

183. Haraldsdottir S, Bekaii-Saab T. Integrating anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(3):285-298. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.028
184. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51-59. doi:10.1016/j.ejca.2016.08.010
185. Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED. *Consumo de Medicamentos Em Meio Hospitalar - Relatório Mensal – Dezembro 2013.; 2014.*
186. Pan J, Zhou H, Zhu S, et al. Development of small-molecule therapeutics and strategies for targeting RAF kinase in BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;Volume 10:2289-2301. doi:10.2147/CMAR.S170105
187. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520. doi:10.1056/NEJMoa1500596
188. Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018:13-25. doi:10.1007/s00384-018-3202-8
189. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019. doi:10.1093/annonc/mdz134
190. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019. doi:10.1038/s41588-018-0312-8
191. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3677-3683. doi:10.1200/JCO.2008.20.5278
192. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):180-186. doi:10.1200/JCO.2006.09.6081
193. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065–75.
194. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1426-1434. doi:10.1016/S1470-2045(16)30269-8

195. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(23):2392. doi:10.1001/jama.2017.7105
196. Modest DP, Stintzing S, Fischer Von Weikersthal L, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(32). doi:10.1200/JCO.2015.61.2887
197. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1179-1190. doi:10.1007/s00384-017-2800-1
198. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(11):52. doi:10.1007/s11864-015-0369-x

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE EVIDÊNCIA NA TERAPÊUTICA DO CCRM – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CAPÍTULO 2.1

TRIPLET (FOLFOXIRI) VERSUS DOUBLET (FOLFOX OR FOLFIRI) BACKBONE CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Rui Pedro Marques ^{a,b}, Gonçalo S Duarte ^{c,d,e}, Carmelo Sterrantino ^{f,g}, Helena

Luna Pais ^b, António Quintela ^b, Ana Paula Martins ^a, João Costa ^{c,d,e}

^a. Research Institute of Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy,
Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal;

^b. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisbon,
Portugal;

^c. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina,
Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal;

^d. Clinical Pharmacology Unit, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal;

^e. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina,
Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal;

^f. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York, United Kingdom;

^g. Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico “G. Martino”,
University of Messina, Messina, Italy.

ABSTRACT

Uncertainty exists regarding the comparative effectiveness of triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) as backbone first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (mCRC). We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials (RCTs) comparing triplet versus doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) as first-line therapy in mCRC. Methods and reporting followed PRISMA and SAMPL guidelines.

Eight RCTs were included, comprising 1732 patients. In pooled analysis, FOLFOXIRI was associated with improvements in efficacy outcomes, notably with a 25% survival increase (95%CI: 10 to 37%). FOLFOXIRI was also associated with increased toxicity, with a non-significant 25% increase in the risk of patients experiencing grade ≥ 3 adverse events (95% CI: -3 to 61%) and with a 1.83 (95% CI: 1.62 to 2.07) increase in the rate ratio of grade ≥ 3 adverse events.

Moderate quality evidence suggests that first-line FOLFOXIRI provides clinically meaningful efficacy benefits in this setting, at the expense of increased toxicity. Further research is warranted to better characterize safety and to evaluate the most beneficial combination with targeted agents.

INTRODUCTION

The backbone of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) consists of a fluoropyrimidine (FP) [intravenous (IV) 5-fluorouracil (5-FU) or the oral FP capecitabine] in various combinations and schedules.¹⁻⁴ Current guidelines advocate the combinations with oxaliplatin- (FOLFOX, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin or CAPOX, capecitabine plus oxaliplatin) or irinotecan- (FOLFIRI, fluorouracil, leucovorin, irinotecan) based regimens.^{5,6} These regimens were shown to be superior to 5-FU+FA (Folinic Acid) alone.^{7,8}

Targeted therapy, with monoclonal antibodies binding to either the epidermal growth factor receptor (EGFR), or the vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor bevacizumab, is currently considered to be standard of care for first-line treatment of mCRC.⁹ Clinical guidelines^{5,6} recommend their selective addition to the previously mentioned chemotherapy regimens, taking into account patient's RAS status.

In recent years, new data have emerged on the use of triplet chemotherapy with 5-FU, oxaliplatin and irinotecan, named FOLFOXIRI, as backbone, in combination with targeted agents.¹⁰⁻¹³ Overall results showed an increased anti-tumoral activity although at the expense of greater toxicity. Thus, uncertainty remains concerning its clinical benefit, assessed in previous studies.^{14,15} In fact, several trials are currently ongoing to further evaluate the benefit of triplet chemotherapy plus biologic agents as first-line therapy in mCRC.¹⁶ It is therefore relevant to compare the efficacy, safety and tolerability profiles of triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) versus doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) as first-line therapy for unresectable mCRC.

METHODS

The study protocol was published at PROSPERO (CRD42016035940). Methods and reporting of this systematic review followed PRISMA¹⁷ and SAMPL¹⁸ guidelines.

Data Sources and Searches

Electronic identification of reports was conducted in Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS and clinical trial registries (International Clinical Trials Registry Platform of WHO and Clinicaltrials.gov). The last electronic search was in January 2017. We further cross-checked the references of potentially eligible randomized controlled trials (RCTs).

For the search strategy we combined the terms (colorectal neoplasm) with (FOLFOXIRI OR FOLFOX OR FOLFIRI). BMJ Clinical Evidence search filter was used to identify RCTs (see supplementary material for detailed search strategy).

Study Selection

We included RCTs reporting on the efficacy, safety and tolerability comparing first-line FOLFOXIRI with FOLFOX/FOLFIRI in people of any age with unresectable mCRC. Studies comparing these backbone chemotherapy regimens in association with targeted agents were included unless the additional drug was administered only in one arm. We did not exclude studies a priori owing to poor quality, language, or time restrictions. Observational, non-controlled, or non-randomized interventional studies were excluded.

Three reviewers (RM, CS, HP) independently screened the titles and abstracts of retrieved reports for potential eligibility. They then screened the full text of potentially relevant trials.

Data collection process

Three reviewers (RM, CS, HP) independently extracted data from the included RCTs using a standardized electronic form. A further reviewer (JC) double-checked the extracted data. When possible, we used data from intention-to-treat (ITT) populations. When such data were not available, we used data from modified ITT populations, defined as participants who were included and completed the study regardless of compliance with the allocated interventions. We extracted per protocol data only when data from ITT or modified ITT populations were unavailable.

All disagreements were solved by consensus or with the help of a fourth reviewer (GSD).

Outcomes and prioritization

Primary efficacy outcome was overall survival (OS), defined as the period of time (in months) between the date of first cycle of study chemotherapy and the date of patient death or last follow-up, whichever comes first. Primary safety outcome was the proportion of participants with grade ≥ 3 adverse events (AE), as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Secondary efficacy outcomes were: progression-free survival (PFS), defined as the period of time (in months) between the date of first cycle of study chemotherapy and the date of first tumor progression (according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] criteria), patient death or last follow-up, whichever comes first; overall response rate (ORR), measured in proportion of patients presenting a complete response (CR) or a partial response (PR) as best response, according to RECIST criteria, with CR and PR rates also considered separately where available; rate of metastasis resection, measured as the percentage of participants receiving metastasis resection with curative intent or complete remission (R0 resection); R1 (to microscopic residual tumor) and R2 (to macroscopic residual tumor) resection data; and health-related quality of life (HRQoL), as measured through any validated instrument. Secondary safety outcomes were: relative difference between rate of adverse events in each treatment arm (rate ratio) reported through the trial; proportion of patients with any AE; and proportion of patients with AEs of special interest. Tolerability was evaluated by means of the participant withdrawal rate (overall and due to AEs) after study enrolment.

Assessment of Study Quality

Three reviewers (CS, HP, RM) independently assessed the risk of bias of individual studies using the Cochrane risk of bias tool ¹⁹, using information from the published report. We added two domains: risk of 'for-profit bias' and 'other bias'. The overall risk of bias assessment for each trial was divided as high and low risk, with high

risk being those trials in which at least one domain was assessed as having a high risk of bias.

Statistical Methods

Statistical analyses were performed using Review Manager version 5.3 ²⁰.

We pooled effect measures using a random-effects model for dichotomous outcomes, and the generalized inverse-variance method for continuous outcomes¹⁹, and derived hazard ratios (HR) or risk ratios (RR).

We used relative measurements because these measures of association, such as RR, are more similar across studies with different designs, populations, and lengths of follow-up than absolute measurements of treatment effect ²¹. However, when we found statistically significant differences between the treatment groups, we further determined absolute effects and derived the number needed to treat (NNT) with FOLFOXIRI for an additional patient to experience benefit (NNTB) or harm (NNTH), taking into account the baseline risk (weighted proportion of event rate in the control group), because of the differences in the predicted absolute effect of treatment according to variation in baseline risk between groups ²¹. We presented all results with a 95% confidence interval (95% CI). We assessed heterogeneity with the Cochran Q test and the I^2 test ²².

Publication bias was assessed through visual inspection of funnel plots (if at least 10 studies were included) ¹⁹ and with Egger's ²³ regression test.

We conducted 4 pre-planned subgroup analyses, according to the: 1) administration or not of concomitant targeted therapies; 2) metastatic site; 3) study phase (phase II or III); and 4) the use of FOLFOX or FOLFIRI as comparator. Differences between subgroups were assessed based on random effects model due to the lower risk of false-positive results ²⁴. Pre-planned sensitivity analyses were also conducted by repeating primary analyses after excluding trials that used non-standard chemotherapy regimens.

Confidence in cumulative evidence

We evaluated the overall quality of evidence (also called confidence in the evidence) using the grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) working group methods ²⁵.

RESULTS

Study selection

The study flow chart is illustrated in Figure 1, along with reasons for exclusions. We identified 1662 records, of which 72 were retrieved for full-text screening. Of these, eight met the eligibility criteria and were included in the systematic review. We used four updates of included studies for further analysis.

Study characteristics

See Table 1 for the main characteristics and Table 2 for within study outcomes of included trials. All studies were published in English, with publication dates from 2006 to 2017. The data from the two most recent studies, CHARTA ²⁶ and STEAM ²⁷, were retrieved from poster and oral presentations. All the other studies had at least one published paper available. The included studies comprised three phase III RCTs^{11,14,15} and five phase II RCTs ²⁶⁻³⁰. In four trials (one phase III ¹¹ and three phase II trials ^{26,27,29}), bevacizumab was added in both triplet and doublet arms.

All trials included only patients with a performance status of 0-1 or 0-2, with median ages ranging from 59 ²⁸ to 66 ¹⁵. The majority of patients in STEAM, TRIBE, CHARTA, and FOCUS ^{11,26,27,30} had metastatic disease in multiple organs. All trials studied triplet versus doublet chemotherapy as an upfront, first-line treatment in mCRC.

Two studies (HORG ¹⁵ and FOCUS ³⁰) investigated a reduced intensity FOLFOXIRI regimen rather than the regimen established by Falcone ¹⁴, currently the reference for this chemotherapy protocol ³¹. In four studies the doublet chosen for control was FOLFIRI ^{11,14,15,30}, while FOLFOX was the comparator in three trials ^{26,27,29}. In METHEP ²⁸, both FOLFIRI and FOLFOX were used as a comparator and analyzed together.

Overall 1732 patients with upfront unresectable mCRC were enrolled: 860 allocated to FOLFOXIRI (with or without bevacizumab) and 872 to the control doublet (with or without bevacizumab). Three trials (STEAM ²⁷, FOCUS ³⁰ and METHEP ²⁸) reported other treatment arms with chemotherapy backbone schedules substantially different to FOLFOXIRI, FOLFIRI and FOLFOX, and those arms were not included in our analysis. KRAS (total RAS was only analyzed in TRIBE ¹¹ and CHARTA ²⁶) and BRAF mutation rates were adequately balanced between experimental and control arms, when assessed. TRIBE reported an unbalanced distribution of primary tumor location, with significantly more participants with right-sided primary colon tumors being assigned to FOLFOXIRI plus bevacizumab rather than FOLFIRI plus bevacizumab. ¹¹ CHARTA reported a more balanced distribution of tumor locations, with more patients having left-sided tumors overall, though more participants assigned to FOLFOXIRI having right-sided tumors ²⁶. Distribution of metastatic sites was heterogeneous across studies, with the exception of OLIVIA ²⁹, in which selection was restricted to patients with liver only metastases. Three of the included trials ^{26,27,29}, are still currently ongoing for final follow-up data on OS and PFS.

Risk of bias within studies

See Supplementary material for the risk of bias assessment. The overall risk of bias was moderate-to-high across studies. We considered that two trials, GONO ¹⁴ and HORG ¹⁵ (25%) had a low overall risk of bias, while six trials (75%) had a high overall risk of bias.

Synthesis of results

Participants randomized to FOLFOXIRI experienced a greater OS (HR, 0.75; 95% CI, 0.63 to 0.90; $I^2=15\%$) and PFS (HR, 0.73; 95% CI, 0.62 to 0.84; $I^2=46\%$) benefit when compared to doublet regimens (Figure 2). FOLFOXIRI was also associated with a greater benefit in all other efficacy outcomes, most notably R0 resection rate (9.5% increase with triplet compared to doublet chemotherapy) and overall metastasis resection rate (7.5% increase with triplet compared to doublet chemotherapy) (Figure 3).

The risk of patients experiencing grade ≥ 3 AEs between FOLFOXIRI and control group failed to reach statistical significance ($P=0.09$; RR 1.25; 95% CI, 0.97 to 1.61), though data could only be included from three phase II RCTs, with considerable heterogeneity between studies ($I^2=80\%$). The overall risk of grade ≥ 3 AEs was, however, significantly higher in FOLFOXIRI-treated patients, implying that certain participants experienced more than one grade ≥ 3 AE (Rate ratio, 1.83; 95% CI, 1.62 to 2.07), without heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) (Figure 2).

FOLFOXIRI was also associated with a higher risk of neurotoxicity, neutropenia, diarrhea, mucositis, and alopecia. Despite the increased risk of neutropenia, we did not find an increased risk of febrile neutropenia with FOLFOXIRI ($P=0.09$). We found no difference in the overall withdrawal rate between treatment groups ($P=0.72$), though withdrawals due to AEs were more common among FOLFOXIRI-treated participants (RR, 1.56; 95% CI, 1.07 to 2.28; $I^2=29\%$) (Figure 3).

Egger's test was not suggestive of publication bias ($P=0.153$).

Additional analysis

Pre-planned subgroup analyses considering study phase, bevacizumab administration (the only targeted therapy evaluated), FOLFOX versus FOLFIRI, and right versus left-sided tumors did not show significant differences between subgroups. The two exceptions were: firstly, patients treated with FOLFOXIRI alone were at a higher risk of developing grade ≥ 3 AEs, compared to patients on FOLFOXIRI plus bevacizumab ($p=0.009$). Secondly, among patients treated with FOLFOXIRI alone, the metastasis resection rate improvement was higher in comparison to patients receiving FOLFOXIRI plus bevacizumab ($P=0.03$). The risk of neurotoxicity was also greater when FOLFOXIRI was compared to FOLFIRI ($P=0.0006$), while we found no difference between FOLFOXIRI and FOLFOX regarding the risk of this adverse event (Supplementary material).

Results of the pre-planned sensitivity analysis, done by excluding trials that used non-standard FOLFOXIRI regimens (HORG¹⁵ and FOCUS³⁰), were in accordance with the main analyses. The sole exception was the risk of patients experiencing grade ≥ 3 AEs, which reached statistical significance ($p=0.03$) when studies that used low-intensity triplet regimens were excluded.

Quality of the evidence

Table 3 summarizes the findings for main outcomes and the result of the overall quality of the evidence using the GRADE approach. We consider that the quality of evidence is moderate for all outcomes with the exception of the risk of grade ≥ 3 AE, which we consider of very low quality.

DISCUSSION

Evidence assessment

Our findings suggest that the addition of a third drug to the combination of either irinotecan or oxaliplatin with infused fluorouracil result in considerably improved efficacy outcomes. FOLFOXIRI-treated patients had a 25% relative risk reduction of death and a 27% relative risk reduction in disease progression, compared with the doublet regimens. As a point of reference, the survival improvement here reported is larger than the minimal clinically meaningful difference as pointed by others ^{14,32}.

Our results were consistent across the relevant subgroups we were able to study, namely those treated with or without concomitant bevacizumab (the only add-on targeted agent evaluated), FOLFOX versus FOLFIRI as a comparator, right versus left-sided tumors, and with low-intensity FOLFOXIRI regimens.

FOLFOXIRI was notably efficacious in inducing tumor response (objective response, 60.6% versus 47.6%; complete response, 7.3% versus 4.1%). This may have led to the considerably higher rate of successful resections, and R0 resections in particular, (more than doubling the R0 resection rate achieved with the doublets, 18.2% versus 8.7%) in the metastasectomies performed. Previous studies have shown that metastasectomies with curative intent largely improve patient survival ^{33,34}, and that resections of initially unresectable lesions after conversion chemotherapy can match long-term survival rates of upfront resectable disease ³⁵.

Regarding our primary safety outcome, the risk of patients experiencing grade ≥ 3 AEs, we found no significant difference between treatment groups. This finding is a limitation of the poor reporting across the included trials, and it is highly counter-intuitive. The fact that only three phase II trials contributed with data for this outcome

is also part of the problem. Furthermore, the proportion of grade ≥ 3 AEs was significantly higher in participants receiving triplet therapy. This outcome, the sum of single specific AEs, resulted in more than one severe AE per participant randomized to FOLFOXIRI, indicating that patients receiving FOLFOXIRI were at an increased risk of experiencing multiple AEs. Additionally, tolerability, assessed as the withdrawals due to AEs, was also poorer in FOLFOXIRI-treated patients.

Subgroup analyses for the main safety outcomes were in accordance with the primary analysis, *i.e.* a higher risk of grade ≥ 3 AEs and a poorer tolerability among all subgroups of FOLFOXIRI-treated patients.

On sensitivity analysis, by removing the trials that used low-intensity FOLFOXIRI regimens, the risk of patients experiencing grade ≥ 3 AEs became significantly larger among FOLFOXIRI-treated patients. This result should also be interpreted carefully, since low-intensity regimens were also associated with a higher risk of grade ≥ 3 AEs.

Weaknesses of this study

Regrettably, the results of CHARTA ²⁶ and STEAM ²⁷ were only available as conference material (poster and oral communication), limiting the information available for analysis. Though we attempted to include unreported data, none of the included studies had publicly available data that added value beyond the primary report.

Survival-related outcomes may be biased due to immature data from CHARTA ²⁶, OLIVIA ²⁹, and STEAM ²⁷, and due to an imbalance between treatment arms in distribution of primary tumor location in TRIBE ^{11,36} and CHARTA ²⁶.

Following first-line therapy, many patients will have received additional cancer-directed interventions, including chemotherapy, targeted treatment, and surgical resection. These additional interventions varied within and across trials, and in most cases were not adequately reported, meaning we were unable to evaluate their effect on survival outcomes. Data regarding prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor was only available in two of the eight trials ^{15,28}.

Finally, although this is not a limitation for the results we have, we think that the absence of head-to-head comparisons involving anti-EGFR agents is a limitation for the field. By not having these data, we cannot make inferences concerning the effect of

FOLFOXIRI with targeted agents other than bevacizumab, which may limit the applicability of our results in RAS wild-type patients.

Implications for research

Crucial research is needed regarding the combination of FOLFOXIRI with agents targeting epidermal growth factor receptor (EGFR). In previous studies, combinations between FOLFIRI and FOLFOX doublets and anti-EGFR antibodies such as cetuximab or panitumumab, have shown high response and resection rates, even when compared to bevacizumab^{35,37,38}. The addition of FOLFOXIRI has the potential to improve these outcomes, increasing the possibility to achieve even higher rates of resections with curative intent for a selected subset of patients with wild-type RAS malignancy.

Our study also suggests that some particular patients treated with FOLFOXIRI experienced multiple severe adverse events. Future research should focus on testing different risk-reduction strategies aimed to improve the tolerability of triplet chemotherapy and also on the identification of patient-level markers that could help to predict individuals more likely to develop serious toxicity, allowing a more targeted and accurate selection of people to this treatment.

Finally, additional data is required regarding treatment effects in the less common but more aggressive setting of BRAF-mutated mCRC (only a single arm trial with FOLFOXIRI has been reported³⁹), and in left versus right-sided tumors, considering the influence of tumor location in disease prognosis.

Implications for clinical practice

Our results are of particular importance to clinical practice since they apply directly to the ‘fit’ patients that are considered in the ESMO clinical practice guidelines for mCRC^{5,31,40}. According to the most recent ESMO guidelines⁵, these patients are divided into three groups, and only for one group (patients with BRAF mutations, which need more intensive treatment in order to get tumor shrinkage or to control eminent symptomatology) is FOLFOXIRI recommended as the first choice regimen in first-line mCRC. For the remaining two groups, however, FOLFOXIRI is only recommended as a second-choice regimen in mCRC.

On the one hand, the magnitude of effect found across outcomes, and the overall quality of the evidence firmly supports the current ESMO recommendation to treat BRAF mutated mCRC patients with FOLFOXIRI. On the other hand, our results also make a compelling case for recommending first-line FOLFOXIRI for RAS mutated mCRC patients, particularly when tumor shrinkage is a major goal, as in the neoadjuvant setting of metastases conversion to resection. The sole area of contention, and where our results are insufficient to confidently make a recommendation for clinical practice, would be regarding the comparative efficacy profile of FOLFOXIRI in RAS wild-type patients, who would be treated with an anti-EGFR agent, as we found no relevant trial with such add-on agents.

Considering the adverse event profile, although important, it may be considered predictable and even somewhat less than expected, with increased risks of neurotoxicity (though on subgroup analysis the risk of neurotoxicity with FOLFOXIRI was not different when compared with FOLFOX), non-febrile neutropenia, diarrhea, mucositis, and alopecia.

The uncertainty clinicians may have regarding the safety and tolerability of FOLFOXIRI is, however, not fully answered by our work. In the choice of all chemotherapeutic regimens it is important to discuss patient values and preferences, though in this case it is particularly important. Although we believe that the desirable effects of FOLFOXIRI probably outweigh its undesirable effects, not all individuals would be best served with this treatment, owing to its important levels of toxicity, implying that therapy should be tightly tailored to the individual patient's circumstances. We wish to stress that the strength of such a recommendation is not solely related to the strength of the evidence and how compelling it is, but also to the balance between benefits and harms, resource implications, and, crucially, patient preferences.

CONCLUSION

This systematic review of 8 RCTs provides overall moderate-quality evidence suggesting that, in patients with unresectable mCRC, first-line triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) leads to improved survival and efficacy outcomes in comparison to doublet

chemotherapy backbone (FOLFIRI or FOLFOX), though at the expense of additional toxicity leading to adverse event-related withdrawal and a higher risk of grade ≥ 3 adverse events, notably neurotoxicity (including peripheral neuropathy), non-febrile neutropenia, and diarrhea. Future research should assess these promising results, particularly combining FOLFOXIRI with targeted add-on therapeutic agents other than bevacizumab, and with a higher focus on conversion rates and safety profile. The results of this systematic review should be taken into consideration for the design of future prospective studies.

Contributors: All authors except for AQ, HP, and AM contributed to the drafting of the manuscript, the development of the selection criteria, the risk of bias assessment strategy, and data extraction criteria. GSD developed the search strategy. CS, HP, and RM conducted the report screening, study inclusion and data extraction. RM led the interpretation and discussion of the results. GSD and JC performed the statistical analysis, interpreted, and discussed the results. AQ and HP provided expertise on metastatic colorectal cancer. JC provided expertise on methods. All authors read, provided feedback, and approved the final manuscript. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: None.

Ethical approval: Not required.

Data sharing: No additional data available.

Transparency: The authors affirm that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

REFERENCES

1. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8671-8678.
2. Twelves C, Wong HL, Nowacki MP, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-2704.
3. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-237.
4. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer*. 2011;47(7):990-996.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer. Version 2. 2016. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000;355(9209):1041-1047.
8. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-3116.
9. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985-992.
10. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11:845–852.
11. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1609-1618.
12. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line

- treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncologist*. 2011;16(11):1557-1564.
13. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013;24(8):2062-2067.
 14. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-1676.
 15. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006;94(6):798-805.
 16. Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC-a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):607-619.
 17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94.
 18. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-99.
 19. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Available from: <http://www.handbook.cochrane.org> 2011.
 20. Review Manager [computer program]. Copenhagen. 2014.
 21. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21(11):1575-1600.
 22. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Available from: <http://www.handbook.cochrane.org> 2011.
 23. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634.
 24. Higgins JPT, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med*. 2004;23:1663-1682.

25. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S, eds. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org> 2011..
26. Schmoll HJ, Garlipp B, Junghanss C. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/-irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC)—Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; 2017.
27. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, et al. Overall response rate in STEAM, a randomized, open-label, phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab vs FOLFOX-bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; 2016.
28. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4289-4297.
29. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):702-708.
30. Maughan TS, Meade AM, Adams RA, et al. A feasibility study testing four hypotheses with phase II outcomes in advanced colorectal cancer (MRC FOCUS3): a model for randomised controlled trials in the era of personalised medicine? *Br J Cancer*. 2014;110(9):2178-2186.
31. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
32. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(1):21-30.
33. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2010;97(7):1110-1118.
34. Noren A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016;53:105-114.
35. Maeda Y, Shinohara T, Nagatsu A, Futakawa N, Hamada T. Long-Term Outcomes of Conversion Hepatectomy for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23 Suppl 2:S242-248.
36. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *The Lancet Oncology*.

2015;16(13):1306-1315.

37. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1065–1075.
38. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240-2247.
39. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):57-63.
40. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-2516.

TABLES

Table 1 – Selected characteristics of included studies

Author (Study Name)	Year of Publication	Trial phase	Treatment arms		No. of Patients		Study Population	Primary Endpoint(s)	Median follow-up time (months)	KRAS ^a mutation (%)		BRAF mutation (%)	
			Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)				Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)
Souglakos et al, (HORG)	2006	III	FOLFOXIRI ^b	FOLFIRI	138	147	mCRC with liver (71%), lung (31%) and other location (43%) metastases	OS	26	NR	NR	NR	NR
Falcone et al (GONO)	2007	III	FOLFOXIRI	FOLFIRI	122	122	mCRC with liver only (33%), other location only (21%) and multiple (46%) metastases	ORR	60.6	NR	NR	NR	NR
Ychou et al, (METHEP) ^c	2013	II	FOLFOXIRI	FOLFIRI / FOLFOX ^d	30	30 ^d (15+15)	mCRC	ORR after 4 cycles	50.4	NR	NR	NR	NR
Gruenberger et al (OLIVIA)	2014	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	41	39	mCRC with liver only metastases	Overall resection rate (R0/R1/R2)	NR (>24 and <60)	NR	NR	NR	NR
Loupakis et al (TRIBE)	2014	III	FOLFOXIRI + bev	FOLFIRI + bev	252	256	mCRC with liver only (21%) and multiple (79%) metastases	PFS	48.1	52.0	49.2	8.2	6.2
Maughan et al (MRC FOCUS3) ^c	2014	II	FOLFOXIRI ^e	FOLFIRI	64	63	mCRC with liver only (19%), other location only (6%) and multiple (73%) metastases	Feasibility study (NR)	15.2	31.3	34.1	9.4	9.8
Bendell et al, (STEAM) ^c	2016	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	93	95	mCRC with liver only (29%) and multiple (71%) metastases	ORR, PFS	>12.4 and <13.7	47.9	44.4	NR	NR
Schmoll et al, (CHARTA)	2017	II	FOLFOXIRI ^e + bev	FOLFOX + bev	121	121	mCRC with liver or lung only (29%) and multiple (71%) metastases	PFS rate after 9 months	31.4	42 ^f	43 ^f	7	5

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin+Irinotecan; FOLFIRI: 5-Fluorouracil+Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin; bev: bevacizumab; mCRC: Metastatic Colorectal Cancer, considered non-resectable; NR: Not Reported; PFS: Progression Free Survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate

a - Total RAS was not available for most of the studies

b - Reduced intensity FOLFOXIRI

c - Treatment arms with substantially different chemotherapy dosing and schedules than the regimens FOLFOXIRI, FOLFIRI, and FOLFOX were excluded from the analysis and are absent from this table

d - Both FOLFIRI and FOLFOX were analyzed together for efficacy and safety, as “control arm”

e - Reduced intensity FOLFOXIRI in older and PS=2 patients

f - RAS mutations (KRAS was not reported separately)

Table 2 – Selected individual outcomes of included randomized trials

Author Year (Study Name)	Treatment arms (triplet vs doublet)	ORR (%)	OR / p value (95% CI)	PFS (months)	HR / p value (95% CI)	OS (months)	HR / p value (95% CI)
Souglakos 2006 (HORG)	FOLFOXIRI ^a FOLFIRI	43 34	NR / p=0.168	8.4 ^b 6.9 ^b	0.83 (NR) / p=0.17	21.5 19.5	NR / p=0.337
Falcone 2007 (GONO)	FOLFOXIRI FOLFIRI	60 34	NR / p<0.0001	9.8 6.8	0.59 (NR) / p<0.001	23.4 16.7	0.74 (NR) / p=0.026
Ychou 2013 (METHEP) ^c	FOLFOXIRI FOLFIRI / FOLFOX ^d	73 60	NR	14.1 9.2	NR	48.8 17.7	NR
Gruenberger 2014 (OLIVIA)	FOLFOXIRI + bev FOLFOX + bev	81 62	NR	18.6 11.5	0.43 (0.26–0.72) / p=NR	Not reached ^e 32.2 ^e	0.35 (0.15–0.80) / p=NR
Loupakis 2014 (TRIBE)	FOLFOXIRI + bev FOLFIRI + bev	65 54	1.59 / p=0.013	12.3 9.7	0.77 (NR) / p=0.006	29.8 25.8	0.80 (NR) / p=0.03
Maughan 2014 (MRC FOCUS3) ^c	FOLFOXIRI ^f FOLFIRI	45 40	NR	NR	1.08 (0.67–1.76) / p=NR	NR	NR
Bendell 2016 (STEAM) ^c	FOLFOXIRI + bev FOLFOX + bev	60 47	1.7 / p=0.075	11.7 ^e 9.3 ^e	0.67 (0.49–0.92) / p=NR	NR ^e	NR
Schmoll 2017, (CHARTA)	FOLFOXIRI + bev FOLFOX + bev	70 61	NR / p=0.16	12 ^e 10 ^e	0.8 (0.61–1.04) / p=0.097	27.79 ^e 24.84 ^e	0.99 (0.71–1.38) / p=0.95

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin+Irinotecan; FOLFIRI: 5-Fluorouracil+Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin; bev: bevacizumab

ORR: Objective Response Rate; PFS: Progression Free Survival; OS: Overall Survival; OR: Odds Ratio; HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval; NR: Not Reported

a - Reduced intensity FOLFOXIRI

b - Time to tumor progression (TTP) instead of PFS reported

c - Chemotherapy arms with substantially different dosing and schedules than the regimens FOLFOXIRI, FOLFIRI, and FOLFOX were excluded from the analysis and are absent from this table

d - Both FOLFIRI and FOLFOX are analyzed together for efficacy and safety, as “control arm”

e - Immature data

f - Reduced intensity FOLFOXIRI in older and PS=2 patients

Table 3 – GRADE ‘summary of findings’ table

Summary of findings:

Triplet chemotherapy compared to doublet chemotherapy for metastatic colorectal cancer**Patient or population:** Metastatic colorectal cancer**Setting:** Tertiary care centers**Intervention:** Triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) with or without add-on agents**Comparison:** Doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) with or without add-on agents

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Without triplet chemotherapy	With triplet chemotherapy	Difference		
Overall survival № of participants: 1115 (4 RCTs)	HR 0.75 (0.63 to 0.90)	NA ¹	NA ¹	NA ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone probably improves overall survival between 10% and 37%
Progression-free survival № of participants: 1672 (7 RCTs)	HR 0.73 (0.62 to 0.84)	NA ¹	NA ¹	NA ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone probably improves progression-free survival between 16% and 38%
Objective response rate № of participants: 1732 (8 RCTs)	RR 1.25 (1.15 to 1.37)	47.6%	60.6% (54.7 to 65.2)	13.0% more (7.1 more to 17.6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone probably increases the overall objective response rate between 7% and 18%
R0 resection rate № of participants: 615 (4 RCTs)	RR 1.99 (1.32 to 3.00)	8.7%	18.2% (11.6 to 26.3)	9.5% more (2.9 more to 17.7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone improves the R0 resection rate between 3% and 18%
Metastasis resection rate № of participants: 1364 (6 studies)	RR 1.60 (1.23 to 2.10)	11.5%	19.0% (14.1 to 24.1)	7.5% more (2.6 more to 12.6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone probably increases the metastasis resection rate between 3% and 13%
Patients with grade ≥3 adverse events № of participants: 404 (3 RCTs)	RR 1.25 (0.97 to 1.61)	59.8%	74.8% (58.0 to 96.3)	15.0% more (1.8 fewer to 36.5 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3,4}	Regarding results in the included trials, we are uncertain as to how triplet compares to doublet chemotherapy regarding the risk of grade ≥3 adverse events

Summary of findings:

Triplet chemotherapy compared to doublet chemotherapy for metastatic colorectal cancer**Patient or population:** Metastatic colorectal cancer**Setting:** Tertiary care centers**Intervention:** Triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) with or without add-on agents**Comparison:** Doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) with or without add-on agents

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Without triplet chemotherapy	With triplet chemotherapy	Difference		
Specific Adverse Event: Diarrhea № of participants: 1612 (8 studies)	RR 1.93 (1.50 to 2.48)	9.7%	18.8% (14.6 to 24.1)	9.1% more (4.9 more to 14.4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone increases the risk of patients experiencing diarrhea (NNTH=10)
Specific adverse event: Neurotoxicity № of participants: 1307 (6 RCTs)	RR 4.92 (1.36 to 17.72)	0.6%	2.9% (0.8 to 10.6)	2.3% more (0.2 more to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone increases the risk of patients experiencing neurotoxicity (NNTH=23). Of note that on subgroup analysis the risk of neurotoxicity with FOLFOXIRI was comparable to that with FOLFOX alone
Specific adverse event: Neutropenia № of participants: 1612 (8 RCTs)	RR 1.80 (1.38 to 2.34)	21.0%	37.9% (29.0 to 49.2)	16.8% more (8.0 more to 49.2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Triplet chemotherapy as backbone probably increases the risk of patients experiencing neutropenia (NNTH=5)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

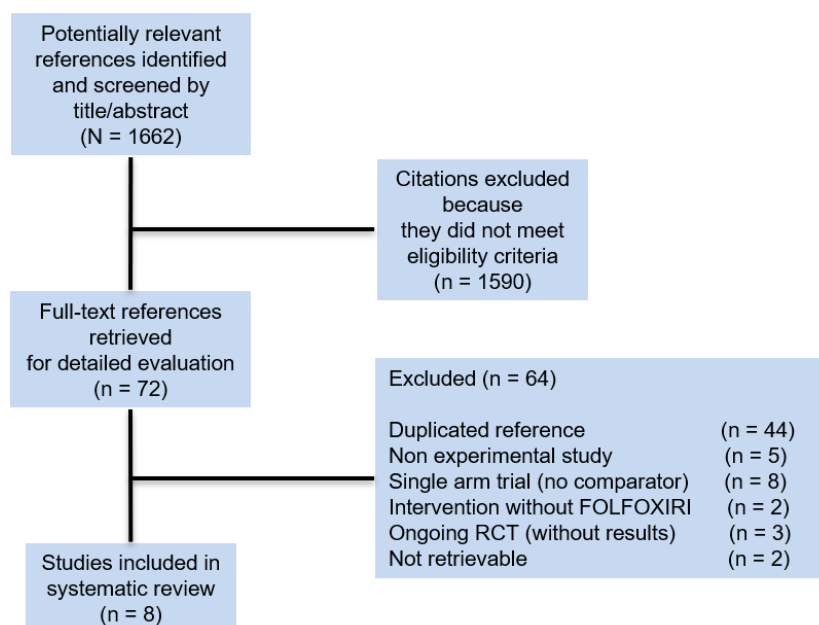
Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. The differences between treatment groups cannot be expressed as we combined the data using the inverse variance method
2. Serious study limitations: the risk of performance, detection, for-profit, and reporting bias in the studies assessing this outcome are serious
3. Serious inconsistency: high degree of unexplained heterogeneity
4. Serious imprecision: the 95% CI include both appreciable harm and no effect

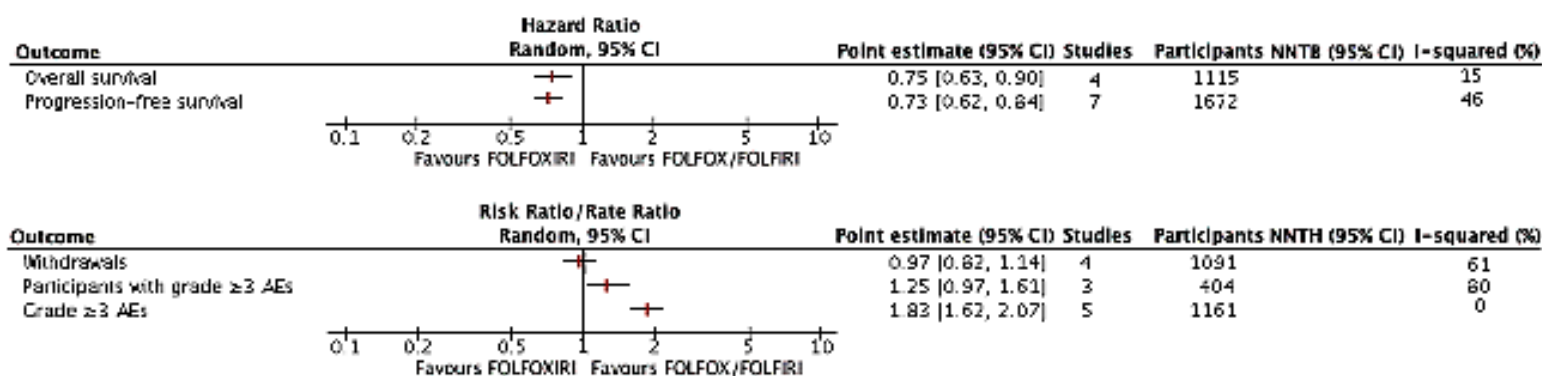
FIGURES

Figure 1 – Flow chart



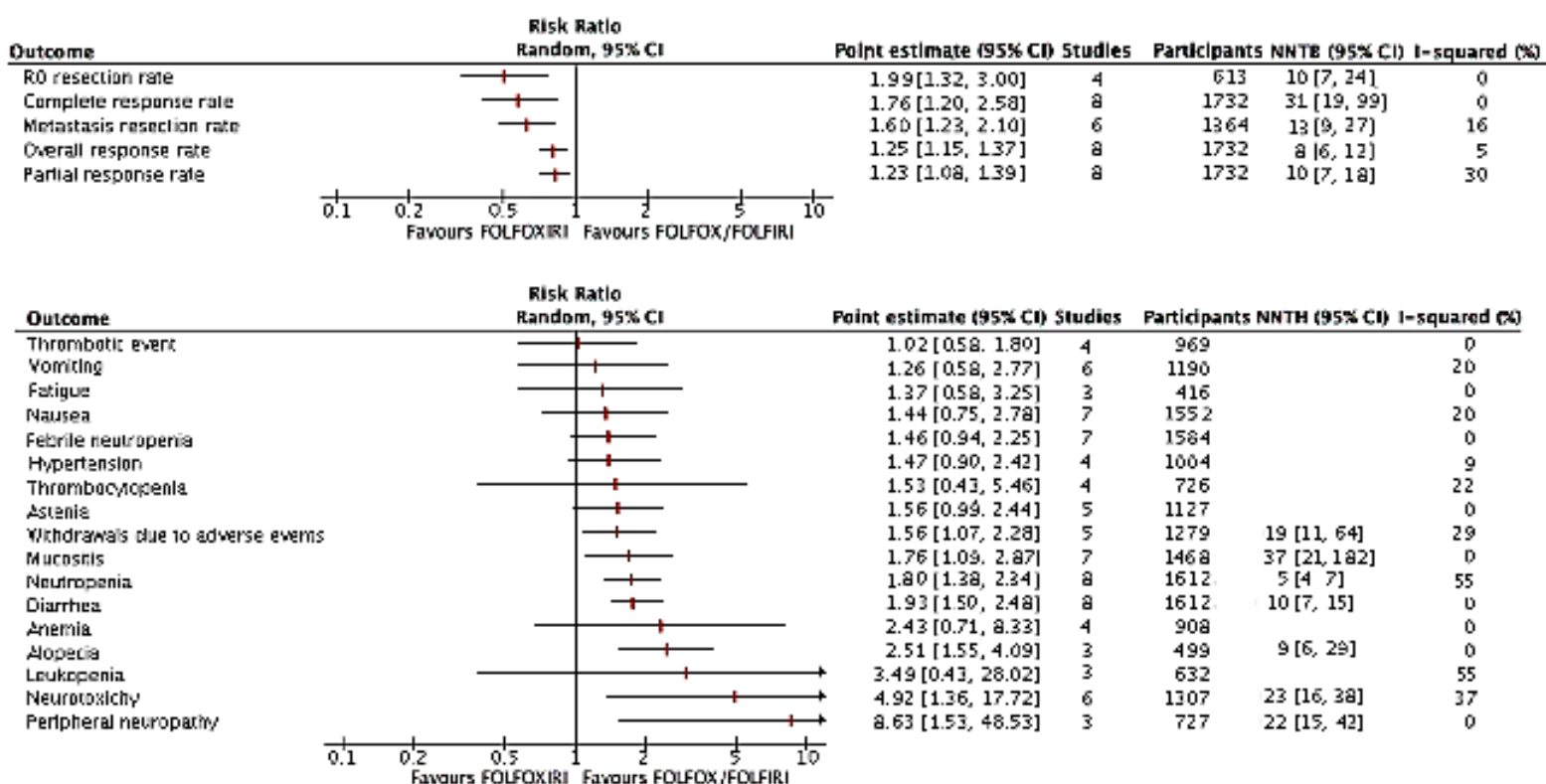
Flow diagram illustrating flow of studies identified from the search strategy and reasons for exclusion.

Figure 2 – Main outcomes



Aggregate results for the considered main outcomes: Overall Survival (OS), Progression Free Survival (PFS), Study withdrawals, Proportion of participants with grade ≥3 Adverse Events (AEs), and Total of grade ≥3 Adverse Events (AEs) reported. Horizontal lines represent 95% CIs.

Figure 3 – Secondary outcomes



Aggregate results for the considered additional outcomes: R0 resection rate, Metastases resection rate, Overall objective response rate, Complete response rate, Partial response rate, and Specific safety outcomes. Horizontal lines represent 95% CIs.

SUPPLEMENTARY MATERIAL**S1 – Search strategy algorithm**

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. drug therapy.fs.
5. randomly.ab.
6. trial.ab.
7. groups.ab.
8. OR/1-7
9. exp animals/ not humans.sh.
10. 8 NOT 9
11. (folinic acid OR leucovorin).mp.
12. (fluorouracil OR 5-FU OR 5FU OR adrucil).mp.
13. (oxaliplatin OR eloxatin).mp.
14. (irinotecan OR campto\$ OR CPT\$11).mp.
15. AND/11-14
16. FOLFOXIRI.mp.
17. 15 OR 16
18. exp Colorectal Neoplasms/
19. (neoplas\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
20. (carcinom\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
21. (adenocarcinom\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
22. (cancer\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
23. ((tumour\$ OR tumor\$) adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
24. (malignan\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
25. (metasta\$ adj3 (colorectal OR colon\$ OR rect\$ OR intestin\$ OR bowel)).ti,ab.
26. OR/ 18-25
27. 10 AND 17 AND 26

S2 – Assessment of risk of bias within studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Efficacy Selective reporting (reporting bias)	Safety Selective reporting (reporting bias)	Industry – sponsorship bias	Other bias
CHARTA	?	+	-	?	+	+	?	-	+
FOCUS3	?	+	?	?	+	+	+	-	+
GONO	?	?	?	?	+	+	+	+	+
HORG	?	?	?	?	+	+	?	+	+
METHEP	?	?	?	?	?	+	?	-	+
OLIVIA	?	?	-	-	+	+	-	-	+
STEAM	?	?	-	?	+	+	?	-	?
TRIBE	+	?	-	?	+	+	-	-	-

S3 – Supplementary Tables – Subgroup analyses**S3.1 Subgroups: FOLFOX or FOLFIRI as control**

Outcome	Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate (95% CI)	p value	I ² (%)
OS	FOLFOX	1	NA	Hazard Ratio	0.35 [0.15, 0.82]	0.02	NA
	FOLFIRI	4	NA		0.78 [0.67, 0.91]	0.002	15
PFS	FOLFOX	3	NA	Hazard Ratio	0.65 [0.47, 0.90]	0.01	61
	FOLFIRI	4	NA		0.76 [0.63, 0.92]	0.005	49
ORR	FOLFOX	3	510	Risk Ratio	1.21 [1.06, 1.39]	0.005	0
	FOLFIRI	3	654		1.41 [1.08, 1.83]	0.01	49
CRR	FOLFOX	3	510	Risk Ratio	1.95 [1.09, 3.48]	0.02	7
	FOLFIRI	4	1162		1.56 [0.91, 2.69]	0.11	0
PRR	FOLFOX	3	510	Risk Ratio	1.13 [0.93, 1.37]	0.22	19
	FOLFIRI	4	1162		1.31 [1.06, 1.63]	0.01	53
R0	FOLFOX	2	268	Risk Ratio	2.20 [1.29, 3.74]	0.004	0
	FOLFIRI	1	285		2.56 [0.92, 7.07]	0.07	NA
MRR	FOLFOX	2	268	Risk Ratio	1.39 [0.92, 2.12]	0.12	12
	FOLFIRI	3	1036		1.77 [1.04, 3.01]	0.03	41
WAE	FOLFOX	1	188	Risk Ratio	1.11 [0.77, 1.61]	0.57	NA
	FOLFIRI	3	1031		2.24 [1.39, 3.61]	0.001	0
AE≥3 (proportion of participants)	FOLFOX	2	258	Risk Ratio	1.11 [1.01, 1.22]	0.03	0
	FOLFIRI	1	146		2.05 [1.30, 3.22]	0.002	NA
AE≥3 (overall)	FOLFOX	1	NA	Rate Ratio	1.46 [0.94, 2.26]	0.09	NA
	FOLFIRI	3	NA		1.86 [1.63, 2.12]	<0.00001	0
Neurotoxicity	FOLFOX	2	319	Risk Ratio	1.30 [0.70, 2.42]	0.4	0
	FOLFIRI	4	1170		12.80 [3.00, 54.67]	0.0006	0

FOLFIRI: 5-Fluorouracil+Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin; Bev: bevacizumab; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; ORR: Objective Response Rate; CRR: Complete Response Rate; PRR: Partial Response Rate; R0: R0 resection rate; MRR: Metastasis resection rate; WAE: Participant withdrawals due to Adverse Events; AE≥3: grade 3 or higher Adverse Events; I²: Heterogeneity (inside subgroup); NA: Not Applicable.

S3.2 Subgroups: Chemotherapy alone or Chemotherapy + bevacizumab

Outcome	Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate (95% CI)	p value	I ² (%)
OS	Chemo alone	2	NA	Hazard Ratio	0.76 [0.60, 0.95]	0.02	0
	Chemo + Bev	2	NA		0.59 [0.27, 1.29]	0.18	71
PFS	Chemo alone	3	NA	Hazard Ratio	0.78 [0.57, 1.07]	0.12	66
	Chemo + Bev	4	NA		0.71 [0.59, 0.85]	0.0003	42
ORR	Chemo alone	4	714	Risk Ratio	1.37 [1.12, 1.68]	0.003	33
	Chemo + Bev	4	1018		1.21 [1.09, 1.33]	0.0002	0
CRR	Chemo alone	4	714	Risk Ratio	1.58 [0.79, 3.17]	0.19	0
	Chemo + Bev	4	1018		1.84 [1.16, 2.90]	0.009	0
PRR	Chemo alone	4	714	Risk Ratio	1.34 [1.05, 1.71]	0.02	46
	Chemo + Bev	4	1018		1.17 [1.05, 1.31]	0.005	0
R0	Chemo alone	2	345	Risk Ratio	1.71 [0.87, 3.36]	0.12	6
	Chemo + Bev	2	270		2.19 [1.28, 3.72]	0.004	0
MRR	Chemo alone	3	588	Risk Ratio	2.31 [1.50, 3.57]	0.0002	0
	Chemo + Bev	3	776		1.32 [0.99, 1.74]	0.06	0
WAE	Chemo alone	3	587	Risk Ratio	1.87 [1.10, 3.18]	0.02	0
	Chemo + Bev	2	692		1.51 [0.71, 3.19]	0.28	69
AE≥3 (proportion of participants)	Chemo alone	1	146	Risk Ratio	2.05 [1.30, 3.22]	0.002	NA
	Chemo + Bev	2	258		1.11 [1.01, 1.22]	0.03	0
AE≥3 (overall)	Chemo alone	3	NA	Rate Ratio	1.86 [1.55, 2.22]	<0.00001	0
	Chemo + Bev	2	NA		1.81 [1.52, 2.15]	<0.00001	11

FOLFIRI: 5-Fluorouracil+Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil+Oxaliplatin; Bev: bevacizumab; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; ORR: Objective Response Rate; CRR: Complete Response Rate; PRR: Partial Response Rate; R0: R0 resection rate; MRR: Metastasis resection rate; WAE: Participant withdrawals due to Adverse Events; AE≥3: grade 3 or higher Adverse Events; I2: Heterogeneity (inside subgroup); NA: Not Applicable.

CAPÍTULO 3

GERAÇÃO DE EVIDÊNCIA NA TERAPÊUTICA

DO CCRM – *PATIENT-REPORTED*

OUTCOMES: CETUXIMAB VS BEVACIZUMAB

CAPÍTULO 3.1

PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOR CETUXIMAB VERSUS BEVACIZUMAB IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Rui Pedro Marques ^{a,b}, Peter Heudtlass ^c, Helena Luna Pais ^b, António Quintela ^b,
Ana Paula Martins ^a

^a Research Institute of Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal;

^b Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN) – Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal;

^c Centre for Health Evaluation & Research (CEFAR), Portuguese Pharmacy Association (ANF), Lisbon, Portugal.

ABSTRACT

Uncertainty exists regarding Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HRQoL) of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with cetuximab or bevacizumab. We conducted a prospective cohort study comparing PROs and HRQoL from both therapies.

We assessed PROs and HRQoL from patients treated with cetuximab or bevacizumab using QLQ-C30 and QLQ-CR29 questionnaires at three sequential time points, including baseline. Global Health Status (GHS), functional and symptom scales, and Overall Treatment Utility (derived from clinical and patient-reported outcomes) were compared for the two treatment strategies.

Between January 2017 and April 2018, 44 patients were allocated to cetuximab ($N=19$) or bevacizumab ($N=25$). Except for RAS mutation status, patient baseline characteristics were generally well balanced across treatment groups. A higher proportion of patients experienced a deterioration in GHS ($\geq 10\%$) in cetuximab arm – 53.8% (95%CI: 25.1% to 80.8%) at 6 weeks and 66.7% (95%CI: 29.9% to 92.5%) at 12 weeks – comparing to bevacizumab cohort: 18.2% (95%CI: 5.2% to 40.3%) at 6 weeks and 12.5% (95%CI: 1.6% to 38.3%) at 12 weeks. Treatment utility rates at 6 and 12 weeks were, respectively, 88.6% and 69.8% for bevacizumab, compared to 49% and 19.1% for cetuximab ($p=0.004$), a difference confirmed in subset analyses.

In patients with mCRC, cetuximab-containing regimens led to a progressive negative impact on PROs and global HRQoL, when compared to baseline and bevacizumab. Future research is needed to confirm these results. Our findings demonstrate the value of PROs when assessing comparative effectiveness of different treatment regimens.

INTRODUCTION

Worldwide, around 1.7 million individuals are diagnosed with colon or rectal cancer, every year.¹ About 20% of this population presents with metastatic colorectal cancer (mCRC) at time of diagnosis, while another 20% eventually develops advanced disease after recurrence.^{2,3} Targeted therapy, using monoclonal antibodies binding to either the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) like cetuximab or panitumumab, or the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) such as bevacizumab, currently constitutes the standard of care for first-line treatment of mCRC. Combined with a fluoropyrimidine-based chemotherapy backbone, it leads to a median overall survival (OS) of around 30 months, but at the expense of significant toxicity.^{4,5,6}

Knowledge of the potential toxicity burden underlying a therapeutic option is key to decision making in clinical oncology,^{7,8} particularly when palliation is the therapy goal,⁹ as it happens for a large proportion of mCRC patients.⁴ Reporting of adverse events by investigators in Randomised Clinical Trials (RCTs), according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), has been the most widely used method for quantifying harm from treatment experienced by patients, mostly due to its high objectivity and reproducibility. However, in light of recent research, Patient-Reported Outcomes (PROs), which provide direct measurements of cancer patients' experiences through validated scales, can offer a different angle on treatment toxicity assessments, often showing clinically meaningful differences when compared to clinician assessed tools.^{10,11,12,13} Moreover, as the cornerstone of a value-based health care concept, a patient-centred approach requires that patient-driven health information completes the objective clinical data traditionally demanded by regulatory agencies upon drug approval.^{14,15} PROs' recognised regulatory importance has led to their growing interest as RCT endpoints and, thus, to several methodological refinements in order to bolster their utility for stakeholders.^{16,17}

Patients with mCRC often present a considerable burden of symptoms that can, adding to common treatment toxicities, have a substantial negative effect on health-related quality of life (HRQoL) and functioning. Therefore, the repercussion of existing treatments on symptom control and HRQoL needs to be considered alongside survival.

Nevertheless, although three head-to-head trials tested the efficacy and safety of anti-EGFR versus anti-VEGF treatment modalities, none has reported PROs as endpoints, and other informative studies about the subject are scarce.^{18,19,20,21} Hence, our objective was to bridge this gap by conducting a cohort study in mCRC, in order to measure and compare HRQoL outcomes reported by patients treated with cetuximab or bevacizumab.

PATIENTS AND METHODS

This study assessed and compared PROs from two prospective treatment cohorts set in a Portuguese comprehensive hospital centre. Methods and reporting followed STROBE²² guidelines for observational studies and SISAQOL¹⁶ / SPIRIT-PRO¹⁷ recommendations for HRQoL data.

Patient Selection

Patients initiating treatment with cetuximab or bevacizumab during enrolment period were recruited from a local database comprising every new clinical request for the study drugs. To be eligible for inclusion, patients needed to be at least 18 years old, and to present clinically confirmed stage IV colon or rectal adenocarcinoma. We excluded patients with history of systemic treatment with anti-EGFR or anti-VEGF therapy within five years of the inclusion date.

Patient-reported outcomes measurement and collection process

HRQoL and PROs were measured through two cancer specific instruments: a core questionnaire, QLQ-C30 Version 3.0²³, and a complementary colorectal cancer module, QLQ-CR29 Version 2.1.²⁴ Both questionnaires were designed by EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) for the self-reporting of quality of life from cancer patients within clinical studies, and are widely used and thoroughly validated.^{25,26,27} Previous research has shown that QLQ-C30 and QLQ-CR29 are

preferential instruments for measuring HRQoL from colorectal cancer patients, particularly when evaluating patients receiving chemotherapy.^{28,29,30,31}

Both QLQ-C30 and QLQ-CR29 combined measure a global health and QoL scale, denominated Global Health Status (GHS), nine functional dimensions or scales (physical, role, emotional, cognitive, and social functioning, body image, anxiety, weight perception, and sexual interest), and twenty five symptom scales or items (fatigue, nausea or vomiting, pain, dyspnoea, sleep disturbance, appetite loss, constipation, diarrhoea, financial difficulties, urinary frequency, incontinence, dysuria, blood or mucus in stool, stool frequency, abdominal pain, buttock pain, bloating, dry mouth, hair loss, altered taste, flatulence, faecal incontinence, sore skin, embarrassment, and impotence or dyspareunia).^{23,24}

Selected patients completed both questionnaires at three sequential time points: baseline, six weeks, and twelve weeks from inception date, and the assessments were synchronised with treatment schedule. Completion assisted by proxy was allowed when justified (*e.g.* due to illiteracy or frailty), whenever exact same conditions could be adequately maintained through all the assessments of a specific patient.

Patients were withdrawn from the study (*i.e.* any further assessments were cancelled) if their treatment (entire chemotherapy protocol or solely the targeted therapy) was suspended for at least four weeks from due date, and all clinical or non-clinical motives behind the suspension were subsequently analysed. HRQoL data from patients that did not complete the baseline assessment, or that declined to participate in the study, was not analysed.

Ethical approval for the study was obtained before its initiation from the institutional ethics committee. All patients provided written informed consent to participate.

Statistical Methods

Descriptive statistics of patients' baseline characteristics were estimated by cohort: means and standard deviations for continuous variables, medians, minima and maxima for discrete variables, and frequencies and proportions for binary and categorical data. Two composite scales were constructed as averages of sets of

individual scales: the composite of functional scales and the composite of symptom scales. Trends in the GHS and the composite scales were assessed estimating median scores and 95% confidence intervals for the two cohorts at the three points of assessment, using all patients for which QoL data was available. Furthermore, we estimated the percentage of patients with a deterioration in GHS by at least 10% (compared to baseline) at 6 and 12 weeks.

Finally, we compared Overall Treatment Utility (OTU)³² in the two cohorts. For this, we estimated “progression”-free survival, with progression defined here by one or more of the clinical and patient-reported outcomes: deterioration in GHS by at least 10% (from baseline), treatment discontinuation due to toxicity, clinically assessed disease progression, or death. We estimated the survival functions in both cohorts with the Turnbull estimator for interval censored data (as we only observe the interval in which the event occurs, not the point in time) and compared them using the log-rank test. We repeated this analysis with the subgroup of patients on FOLFIRI backbone chemotherapy, with the subset of patients that presented wild-type BRAF status (by excluding patients with a confirmed BRAF mutation) and with the proportion of individuals presenting a left sided primary tumour, in order to assess the sensitivity of our results to the type of supporting chemotherapy, to the tumour mutation status, and to the sidedness of the primary tumour.

Statistical analyses were performed using R x64 3.3.2.

RESULTS

Patient characteristics

Between January 2017 and April 2018, 44 patients complied with all the inclusion and exclusion criteria and were recruited. Of these, 25 (57%) were clinically selected for bevacizumab therapy, while 19 (43%) patients were prescribed a cetuximab-containing regimen. The study flow diagram is illustrated in Figure 1.

Except for RAS mutation status – all patients from bevacizumab cohort harboured RAS activating mutations, whereas every cetuximab patient presented wild-

type RAS status – and choice of backbone chemotherapy, baseline characteristics were generally well balanced across treatment groups, with no significant differences found (Table 1).

Patient-reported outcomes

Six patients in cetuximab arm and three patients in bevacizumab arm were allocated to treatment but did not complete the PRO instruments at the first two time points (Figure 1). Thus, the full analysis set for the QoL outcomes comprised 35 patients (cetuximab, $n=13$; bevacizumab, $n=22$). QLQ-C30/QLQ-CR29 completion consistently decreased from baseline to 6-week and 12-week assessments, as an increasing number of patients discontinued the study drugs due to disease progression, intolerable toxicity, physician decision, or non-medical reasons (Figure 1). At the end of the follow-up, only 9 cetuximab (47.4%) and 16 bevacizumab (64.0%) patients were available for the PRO measurements. Questionnaire compliance – defined as the proportion of patients who completed both questionnaires among those who were expected to complete them at each time point, *i.e.* excluding those patients who discontinued the study follow-up due to reasons defined in the protocol – was 100% at all preplanned assessments.

Median baseline scores from the GHS and the composites of functional and symptom scales were similar between both treatment groups (Figures 2 to 4). Throughout the study period, we observed a progressive deterioration in median QoL as measured by the GHS, but only in the cetuximab arm, whereas no such decline was detected in the same outcome measure for patients treated with bevacizumab (Figure 2). In the cetuximab cohort, we observed a deterioration of at least 10% in GHS in 53.8% (95%CI: 25.1% to 80.8%) of the patients between baseline and 6-week assessment, and in 66.7% (95%CI: 29.9% to 92.5%) of the patients between baseline and 12-week assessment. In the bevacizumab cohort, only 18.2% (95%CI: 5.2% to 40.3%) of the patients deteriorated in GHS between baseline and 6-week assessment, and 12.5% (95%CI: 1.6% to 38.3%) between baseline and 12-week assessment (Table 2). There was no apparent difference between arms in the composite measure of functional scales through time (Figure 2). However, the proportion of patients experiencing a decline in functional scales was higher for cetuximab (Table 2). Additionally, we observed an

increased scoring on the aggregated symptom scales in cetuximab arm comparing to the bevacizumab cohort (Figure 3, Table 2).

Overall Treatment Utility (OTU)

All patients that completed the baseline questionnaires ($n=38$, Figure 1) were included in the OTU survival analysis. Treatment utility rates were 88.6% at 6 weeks and 69.8% at 12 weeks for bevacizumab, compared to 49.0% at 6 weeks and 19.1% at 12 weeks for cetuximab (Figure 5). The difference in the estimated survival probabilities between the two cohorts was statistically significant ($p=0.004$) and proved robust to three sensitivity analyses, where we restricted the analysis to the subset of patients that did not present BRAF mutations, to the subgroup of patients receiving FOLFIRI chemotherapy as backbone, and to the proportion of individuals with left sided primary tumours (Supplementary material).

DISCUSSION

Evidence assessment

Our findings suggest that treating mCRC patients with cetuximab plus chemotherapy results in considerable deterioration of HRQoL and progressively poorer PRO scoring throughout the first three months of treatment. As a point of reference, the GHS degradation here reported for an important proportion of cetuximab patients corresponds to a clinically meaningful change in QoL as pointed by others.^{33,34} Interestingly, no significant variations from baseline were observed in these patients for the composite of functional scales, although we can distinguish a trend towards degradation in some isolated functional domains, mainly in physical, role, emotional, and social functioning, but not in body image (Table 2). Conversely, we would expect a change in the body image scale, driven by the incidence of skin-related toxicities that frequently occur in cetuximab treated patients.^{18,20} This implies that the downgrading of GHS could be mostly attributed to patients' individual experiences derived from an

increasing symptom burden, and its perceived impact in daily routine in terms of magnitude or frequency, rather than the result from a major change in self-image.

A similar deterioration in self-reported QoL was not observed, however, in bevacizumab treated patients, whose scoring on GHS, and aggregate of functional and symptom scales maintained steady throughout both follow-up time points. Such difference between cohorts suggests that patients without a RAS mutation, the main observed driver for patient allocation, could potentially have benefited in terms of QoL by having received bevacizumab instead of cetuximab.

The difference in PRO scoring between arms was also reflected in the results of the Overall Treatment Utility outcome. This time-to-event analysis, a composite of Progression Free Survival (PFS) and HRQoL, favoured the use of bevacizumab-containing regimens, implying that, in the short term, there is an improvement in the trade-off between QoL and clinical effectiveness for bevacizumab when compared to cetuximab, driven by the higher risk of deterioration of cetuximab patients' QoL. Our results sustained their consistency when we restrained the analysis to FOLFIRI chemotherapy backbone, BRAF wild-type, and left sided primary tumour subgroups.

We observed a high dropout rate (36.0% in bevacizumab arm vs 52.6% in cetuximab arm), which is coherent with the safety profile of the treatment strategies used and with the natural history of this aggressive disease, since treatment discontinuations were mostly in consequence of toxicity or disease progression. Considering the dropout rates, and the relatively small initial size of both cohorts, our results should be interpreted carefully. For this reason, we have chosen to mainly substantiate our interpretation of functional and symptom scales in the more robust composite outcomes, rather than in the singular domains that result of fewer observations.

Limitations

This study presents with some intrinsic limitations that should be discussed in light of our findings. PRO studies support their assessments in patient perspectives, which can be influenced by the response shift phenomenon, defined as a change over time in “internal standards, values, or conceptualizations” leading to patient-level

variations on how they would have responded retrospectively.³³ Degradation in QoL through time, as we encountered in this study, is considered to be sensitive to response shifts, leading to potential bias through the underestimation of self-perceived negative effects.³³ On the other hand, PRO measurements derived from real-world data are less likely to be influenced by patient expectations than they would be, for instance, in an open-label RCT evaluating a new drug.

Nonetheless, the observational nature of the study leads to an underlying selection bias, which can convey to an unbalanced distribution of unknown confounding. However, our findings suggest that RAS mutation status (the presence of a mutation in exons 2, 3 or 4 of KRAS or NRAS genes) was probably the only variable directly influencing treatment selection, and could have functioned, therefore, as an instrumental variable. Such variable has the potential for indirectly adjusting the sample for other known or unknown covariates throughout a quasi-randomization process, minimizing selection bias from other sources.³⁵ This hypothesis is supported by the balance found in the distribution of all baseline characteristics other than RAS status, including the primary tumour location, which apparently did not influence the choice of targeted therapy strategy.

Additionally, our real-world data is exposed to information bias, as it was collected from records generated in daily practice and the assessments (*e.g.* disease progression) were performed as per clinician discretion, with the single exception of PRO measurements.

As expected, since mutated patients are unresponsive to cetuximab, RAS status was unbalanced between both cohorts, leading to different molecular patient profiles. Considering all bevacizumab patients carried a RAS mutation, any attempt to conduct a sensitivity analysis based on this variable was impaired. Nevertheless, RAS mutation status is not considered to be a predictor of PFS in bevacizumab treated patients^{36,37} and, thus, it is unlikely that a more aggressive disease in these patients could have influenced our findings.

To minimise a potential survival bias, the study was designed to capture PROs solely for the first six cycles of fortnightly chemotherapy (or for the four initial cycles of every three-week schedule, considered equivalent), which implied only a short-term

follow-up of approximately three months per patient. Consequently, we were unable to assess medium or long-term outcomes of both treatment strategies.

Lastly, our study was conducted in a single institution throughout a relatively short period of 19 months. Although this is not a limitation *per se*, it led, as we anticipated, to a reduced sample size, which does not provide enough statistical power to detect modest differences in outcomes, particularly when it comes to analyse variations in individual domains from PRO instruments.

Implications for research

Further research is needed in order to validate our findings, by conducting larger and randomised studies, which should compare both PRO measurements and standardised clinical outcomes from cetuximab and bevacizumab. Two previous RCTs assessed comparative safety of both drugs in first-line setting, and no noteworthy toxicity signals were found that could distinguish between them in what concerns to tolerability.^{18,20} Our results suggest that the patient-perceived impact of toxicities from both treatments differs from the physician-assessed CTCAE measurements used in those studies. This is in line with previous research,^{12,13,38} and should be further explored in mCRC therapy, particularly due to the underlying palliation intent that is assumed for most patients.

Additionally, and given the low tolerability found for cetuximab regimens in a considerable proportion of patients, future research should focus on testing innovative risk-reduction strategies, such as the identification of new patient-level (bio)markers that could help to predict individuals more likely to benefit from cetuximab therapy or at a higher risk of developing serious toxicity. This would allow a more accurate patient selection to this treatment, tailoring therapy in order to maximise its risk-benefit profile.

Implications for clinical practice

The results of our study are of particular importance to inform clinical practice, since they apply directly to most mCRC patients. On the one hand, we found no significant deterioration in quality of life of RAS mutated patients treated with bevacizumab, which firmly supports current treatment guidelines for this population.⁴

On the other hand, our results also make an interesting case for recommending first-line bevacizumab in RAS wild-type disease, particularly for situations where palliation is considered the major goal, as cetuximab appears to be less tolerable, when valuing patients' experiences.

In the choice of all chemotherapeutic regimens it is crucial to discuss patient values and preferences. We believe that the comparative benefit of cetuximab, when considering long-term Overall Survival in extended-RAS wild-type patients,^{18,20,5} can still outweigh its undesirable consequences, at least for individuals that are more fit and have a higher life expectancy at baseline. However, not all patients would be best served with this treatment, owing to its perceived impact on quality of life, particularly when analysed in the context of its associated PFS.³⁹ The trade-off between the expected clinical effectiveness, overall or specific toxicities, and tolerability, should be paramount for the shared decision-making process underpinning the choice of a treatment strategy. This must be based on full available evidence of the balance between benefits and harms, resource implications, and, crucially, on patient expectations and preferences, implying that therapy should be tightly tailored to the individual patient's circumstances.

CONCLUSIONS

This prospective head-to-head cohort study provides evidence suggesting that, in patients with mCRC, cetuximab-containing regimens lead to a progressive negative impact on PROs and global HRQoL, when compared to baseline and bevacizumab. Future research is needed to confirm these results. Our findings demonstrate the value of PROs when assessing comparative effectiveness of different treatment regimens.

Contributors: RPM and APM conceived, designed, and planned the study. RPM led the study assessments and data acquisition process. HLP and AQ provided expertise on metastatic colorectal cancer and contributed to data acquisition. RPM led the interpretation and discussion of the results. PH performed the statistical analysis, interpreted, and discussed the results. RPM and PH contributed to drafting of the manuscript. All authors read, provided feedback, and approved the final manuscript. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: None.

Ethical approval: Approved by local committee. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data sharing: No additional data available.

Transparency: The authors affirm that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

REFERENCES

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. *JAMA Oncol.* 2018;98:121. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-193. doi:10.3322/caac.21395.
3. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer–Specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(20):2095-2103. doi:10.1001/jama.2018.5623
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;mdw235. doi:10.1093/annonc/mdw235
5. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(11):52. doi:10.1007/s11864-015-0369-x
6. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118(10):54-62. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-1573. doi:10.1093/annonc/mdv249
8. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2925-2933. doi:10.1200/JCO.2016.68.2518
9. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2018;2045(18):1-66. doi:10.1016/S1470-2045(18)30415-7
10. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(5):319-325.

doi:10.1038/nrclinonc.2015.222

11. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care-hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):763-772. doi:10.1038/nrclinonc.2017.153
12. Basch E. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *N Engl J Med*. 2010;362(10):865-869. doi:10.1056/NEJMp1002530
13. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):910-915. doi:10.1200/JCO.2014.57.9334
14. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-2481.
15. Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):e267-e274. doi:10.1016/S1470-2045(18)30097-4
16. Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e510-e514. doi:10.1016/S1470-2045(16)30510-1
17. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, Slade A, Chan AW, King MT. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols the spirit-pro extension. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(5):483-494. doi:10.1001/jama.2017.21903
18. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065–75.
19. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal . *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240-2247. doi:10.1200/JCO.2013.53.2473
20. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2392. doi:10.1001/jama.2017.7105
21. Rees JR, Whale K, Fish D, et al. Patient-reported outcomes in randomised controlled trials of colorectal cancer: an analysis determining the availability of robust data to inform clinical

- decision-making. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(12):2181-2192. doi:10.1007/s00432-015-1970-x
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-1457.
23. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Department. EORTC QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire Version 3.0. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.
24. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Department. EORTC Quality of Life Questionnaire Colorectal Module (QLQ-CR29) Version 2.1. <http://groups.eortc.be/qol/why-do-we-need-modules>.
25. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):441-450.
26. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):3017-3026. doi:10.1016/j.ejca.2009.08.014
27. Velikova G, Coens C, Efficace F, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials - 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer, Suppl*. 2012;10(1):141-149. doi:10.1016/S1359-6349(12)70023-X
28. Wilson TR, Birks Y, Alexander DJ. Pitfalls in the interpretation of standardised quality of life instruments for individual patients? A qualitative study in colorectal cancer. *Qual Life Res*. November 2012. doi:10.1007/s11136-012-0303-7
29. Uwer L, Rotonda C, Guillemin F, et al. Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(1):70. doi:10.1186/1477-7525-9-70
30. Wong CKH, Chen J, Yu CLY, Sham M, Lam CLK. Systematic review recommends the European Organization for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer-specific module for measuring quality of life in colorectal cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(3):266-278. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.09.021
31. Snyder CF, Herman JM, White SM, et al. When Using Patient-Reported Outcomes in Clinical Practice, the Measure Matters: A Randomized Controlled Trial. *J Oncol Pract*. 2014;10(5):e299-e306. doi:10.1200/JOP.2014.001413

32. Secord AA, Coleman RL, Havrilesky LJ, Abernethy AP, Samsa GP, Cella D. Patient-reported outcomes as end points and outcome indicators in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):358-370. doi:10.1038/nrclinonc.2015.29
33. Snyder CF, Blackford AL, Sussman J, et al. Identifying changes in scores on the EORTC-QLQ-C30 representing a change in patients' supportive care needs. *Qual Life Res*. 2015;24(5):1207-1216. doi:10.1007/s11136-014-0853-y
34. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.139
35. Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(5):2333-2355. doi:10.1177/0962280215597579
36. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-1315. doi:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
37. Hegewisch-Becker S, Nöpel-Dünnebacke S, Hinke A, et al. Impact of primary tumour location and RAS/BRAF mutational status in metastatic colorectal cancer treated with first-line regimens containing oxaliplatin and bevacizumab: Prognostic factors from the AIO KRK0207 first-line and maintenance therapy trial. *Eur J Cancer*. 2018;101:105-113. doi:10.1016/j.ejca.2018.06.015
38. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett A V., et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3669-3676. doi:10.1007/s00520-016-3297-9
39. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(1):41-47. doi:10.1038/nrclinonc.2011.156

TABLES

Table 1 – Patient baseline characteristics and distribution of backbone chemotherapy

Baseline characteristics	Bevacizumab (N=25)	Cetuximab (N=19)
Female % (n)	44.0 (11)	42.1 (8)
Ostomised patients % (n)	28.0 (7)	26.3 (5)
RAS mutation % (n)	100 (25)	0 (0)
BRAF mutation % (n)	0 (0)	5.3 (1)
Age mean (SD)	62.6 (11.6)	66.5 (9)
BMI mean (SD)	25.3 (4.6)	27.6 (5.7)
Therapy line median (min; max)	1 (1; 3)	1 (1; 3)
Previous CT cycles median (min; max)	1 (0; 6)	1 (0; 8)
ECOG PS median (min; max)	0 (0; 2)	0 (0; 2)
Primary tumour location		
Left sided % (n)	64.0 (16)	68.4 (13)
Right sided % (n)	36.0 (9)	26.3 (5)
Left and right sided (synchronous tumours) % (n)	0 (0)	5.3 (1)
Metastatic location(s)		
Liver only % (n)	20.0 (5)	15.8 (3)
Lung only % (n)	20.0 (5)	10.5 (2)
Peritoneal only % (n)	4.0 (1)	10.5 (2)
Multiple locations % (n)	56.0 (14)	63.2 (12)

Backbone chemotherapy	Bevacizumab (N=25)	Cetuximab (N=19)
FOLFIRI % (n)	48.0 (12)	84.2 (16)
FOLFOX % (n)	36.0 (9)	10.5 (2)
CAPOX % (n)	8.0 (2)	0 (0)
Irinotecan % (n)	8.0 (2)	5.3 (1)

SD: standard deviation. BMI: body mass index (kg/m²). CT: (backbone) chemotherapy. ECOG PS: Performance Status per Eastern Cooperative Oncology Group criteria. FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Irinotecan. FOLFOX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin. CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin.

Table 2 – Median scores at the three time points and deterioration from baseline for QLQ-C30 / QLQ-CR29 global health status (GHS), isolated and composite functional scales, and composite symptom scales.

	Bevacizumab cohort					Cetuximab cohort				
	Baseline (t0)	6-week follow-up (t1)	12-week follow-up (t2)	Deterioration (%): t0 vs t1	Deterioration (%): t0 vs t2	Baseline (t0)	6-week follow-up (t1)	12-week follow-up (t2)	Deterioration (%): t0 vs t1	Deterioration (%): t0 vs t2
GHS / QoL	62.5 (54.2, 75)	66.7 (58.3, 75)	66.7 (58.3, 79.2)	18.2 (5.2, 40.3)	12.5 (1.6, 38.3)	62.5 (50, 75)	54.2 (37.5, 66.7)	45.8 (33.3, 66.7)	53.8 (25.1, 80.8)	66.7 (29.9, 92.5)
Physical functioning	86.7 (73.3, 96.7)	83.3 (66.7, 93.3)	86.7 (80, 93.3)	18.2 (5.2, 40.3)	18.8 (4, 45.6)	80.0 (73.3, 86.7)	73.3 (63.3, 83.3)	70.0 (53.3, 86.7)	46.2 (19.2, 74.9)	44.4 (13.7, 78.8)
Role functioning	91.7 (75, 100)	83.3 (66.7, 100)	83.3 (58.3, 100)	22.7 (7.8, 45.4)	12.5 (1.6, 38.3)	83.3 (75, 100)	66.7 (50, 83.3)	81.7 (66.7, 91.7)	61.5 (31.6, 86.1)	33.3 (7.5, 70.1)
Emotional functioning	75.0 (62.5, 83.3)	79.2 (70.8, 87.5)	83.3 (75, 91.7)	4.5 (0.1, 22.8)	12.5 (1.6, 38.3)	91.7 (83.3, 95.8)	87.5 (75, 95.8)	83.3 (66.7, 100)	7.7 (0.2, 36)	22.2 (2.8, 60)
Cognitive functioning	91.7 (83.3, 100)	91.7 (83.3, 91.7)	91.7 (83.3, 100)	18.2 (5.2, 40.3)	12.5 (1.6, 38.3)	91.7 (83.3, 100)	91.7 (83.3, 100)	91.7 (75, 100)	15.4 (1.9, 45.4)	22.2 (2.8, 60)
Social functioning	83.3 (75, 91.7)	83.3 (66.7, 83.3)	83.3 (66.7, 100)	27.3 (10.7, 50.2)	18.8 (4, 45.6)	91.7 (83.3, 100)	83.3 (75, 100)	83.3 (75, 100)	53.8 (25.1, 80.8)	33.3 (7.5, 70.1)
Body image	77.8 (66.7, 94.4)	83.3 (72.2, 94.4)	77.8 (55.6, 94.4)	31.8 (13.9, 54.9)	43.8 (19.8, 70.1)	88.9 (77.8, 100)	83.3 (72.2, 88.9)	88.9 (61.1, 100)	46.2 (19.2, 74.9)	44.4 (13.7, 78.8)
Anxiety	66.7 (50, 83.3)	66.7 (50, 83.3)	66.7 (50, 83.3)	0.0 (0.0, 15.4)	0.0 (0.0, 20.6)	66.7 (50, 83.3)	66.7 (50, 83.3)	66.7 (50, 100)	23.1 (5, 53.8)	11.1 (0.3, 48.2)
Weight	66.7 (66.7, 83.3)	83.3 (66.7, 100)	66.7 (66.7, 83.3)	27.3 (10.7, 50.2)	12.5 (1.6, 38.3)	83.3 (66.7, 100)	83.3 (66.7, 100)	83.3 (83.3, 100)	46.2 (19.2, 74.9)	22.2 (2.8, 60)
Composite functional scales	75.4 (67.5, 81.4)	78.3 (70.9, 84.1)	77.8 (70.6, 84.4)	9.1 (1.1, 29.2)	6.2 (0.2, 30.2)	81.0 (74.9, 86.5)	76.2 (70.2, 83.3)	80.3 (68.4, 88.0)	23.1 (5.0, 53.8)	22.2 (2.8, 60.0)

	Bevacizumab cohort					Cetuximab cohort				
	Baseline (t0)	6-week follow-up (t1)	12-week follow-up (t2)	Deterioration (%): t0 vs t1	Deterioration (%): t0 vs t2	Baseline (t0)	6-week follow-up (t1)	12-week follow-up (t2)	Deterioration (%): t0 vs t1	Deterioration (%): t0 vs t2
Composite symptom scales	15.1 (11.6, 18.4)	15.9 (12.7, 19.9)	16.8 (13.2, 22.1)	NA	NA	15.6 (9.3, 21.5)	18.7 (14.4, 24.8)	21.6 (11.8, 31.3)	NA	NA

Lower scores in GHS or functional scales denote decreased QoL or functioning. Higher scores in symptom scales indicate increased symptom burden. Deterioration represents the proportion of patients experiencing a decrease of at least 10 points from the baseline assessment (not applicable, NA, for symptom scales). 95% Confidence Intervals are represented in brackets. QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 items. QLQ-CR29: Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer 29 items. GHS: global health status. QoL: quality of life.

FIGURES

Figure 1 – Study flow diagram

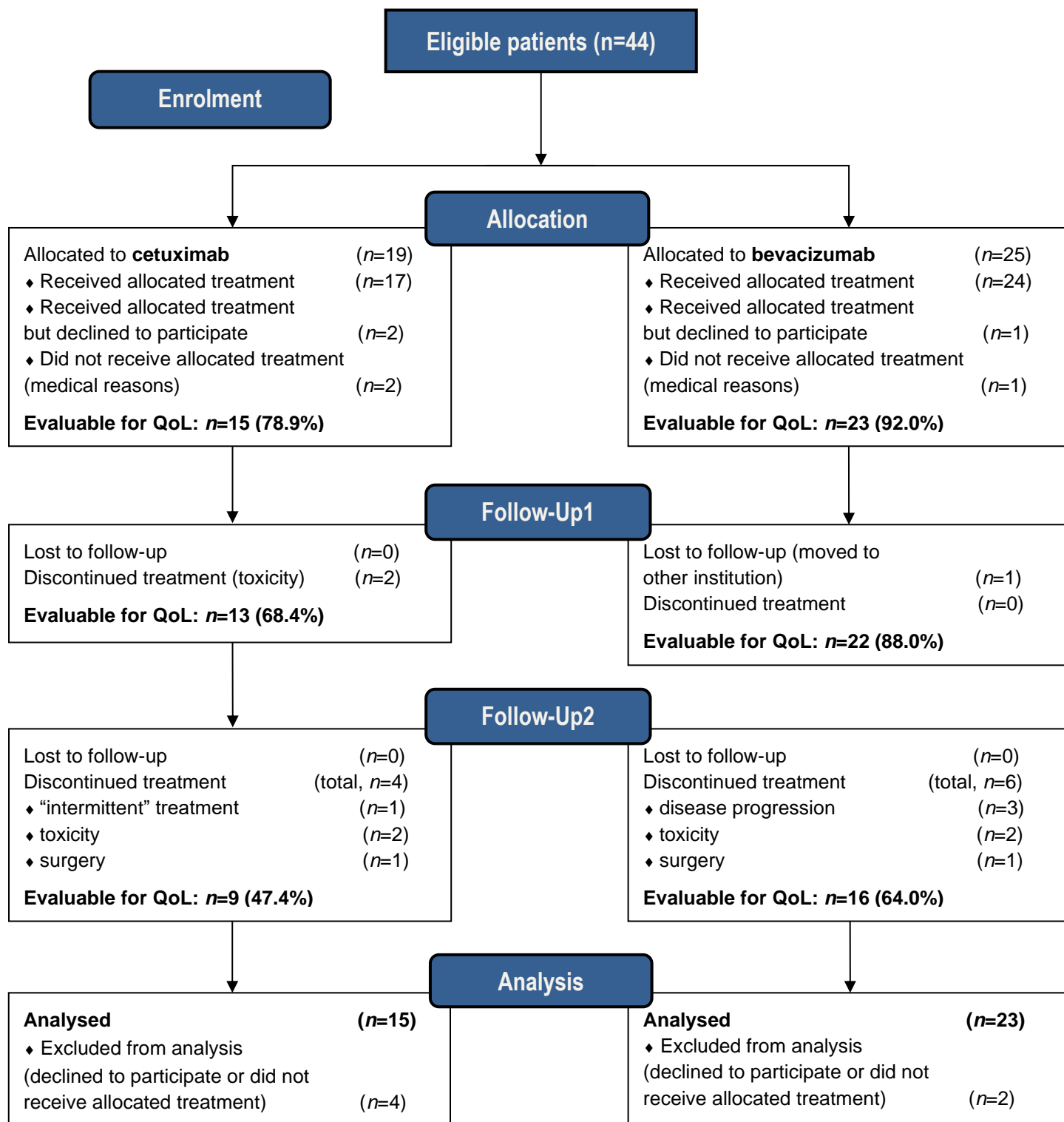
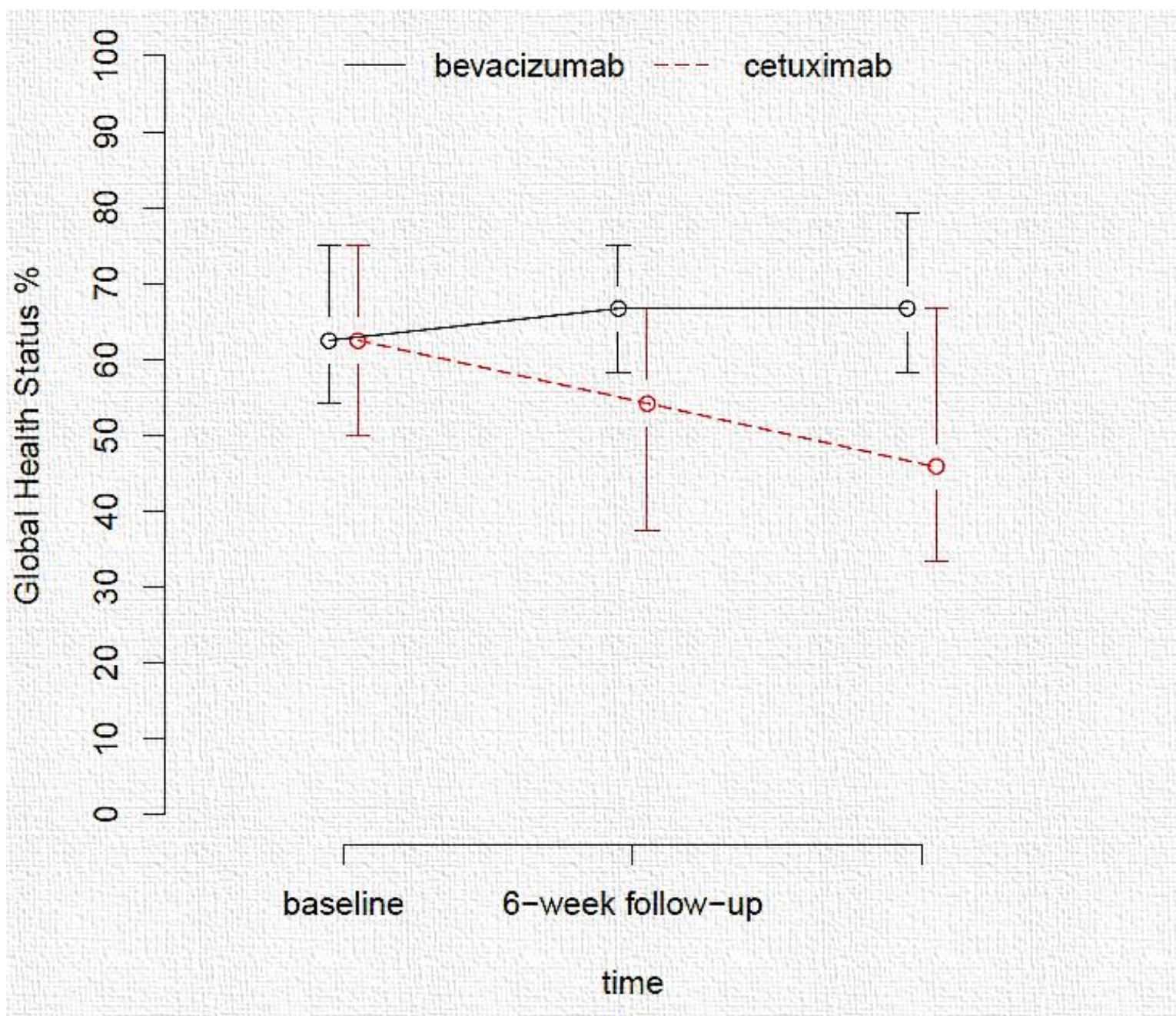
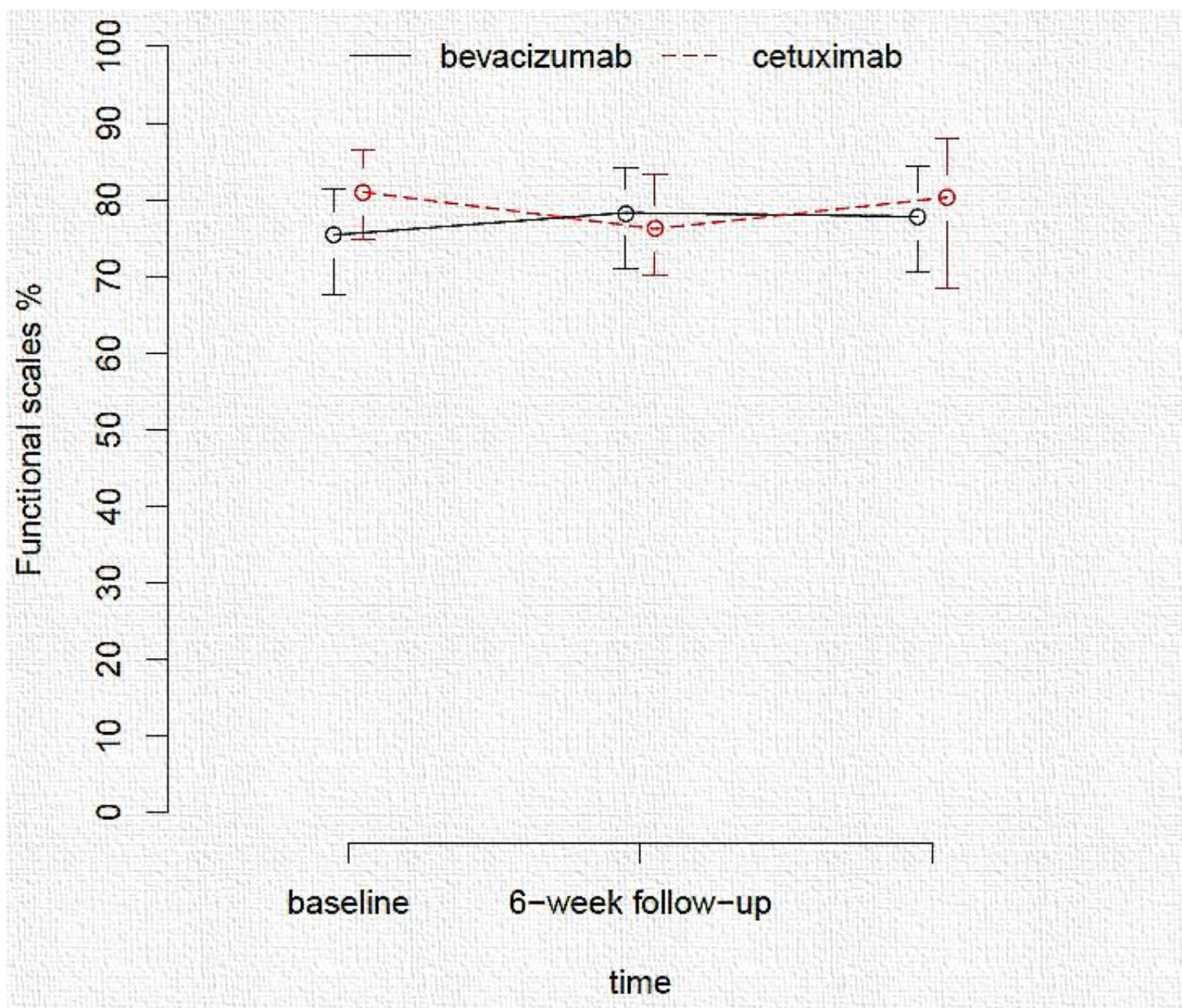


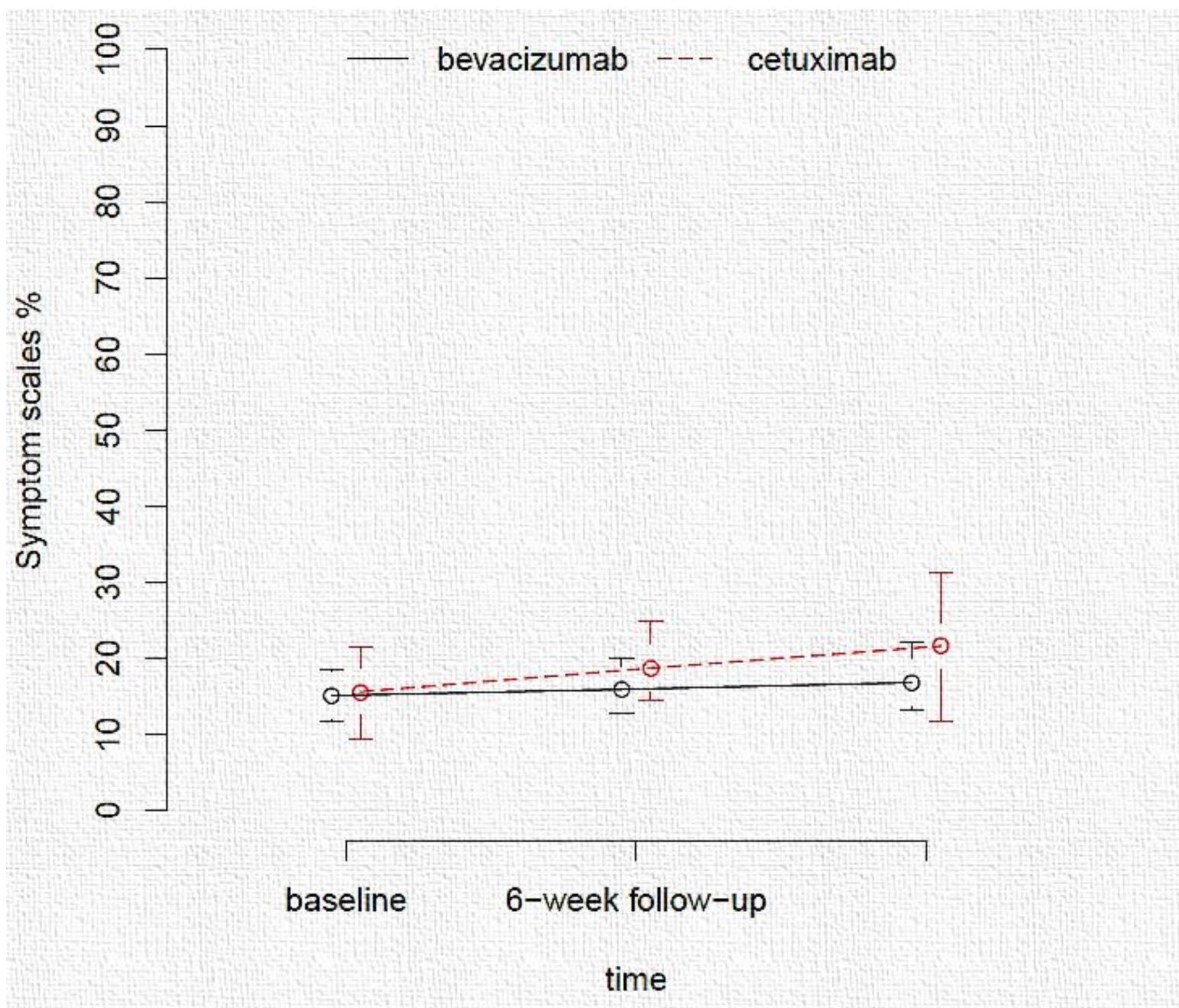
Diagram illustrating the progress through the phases of the parallel cohort study. QoL: quality of life.

Figure 2 – Global Health Status

Global Health Status median scores from both cohorts at baseline, 6-week follow-up, and 12-week follow-up. Vertical lines represent 95% Confidence Intervals.

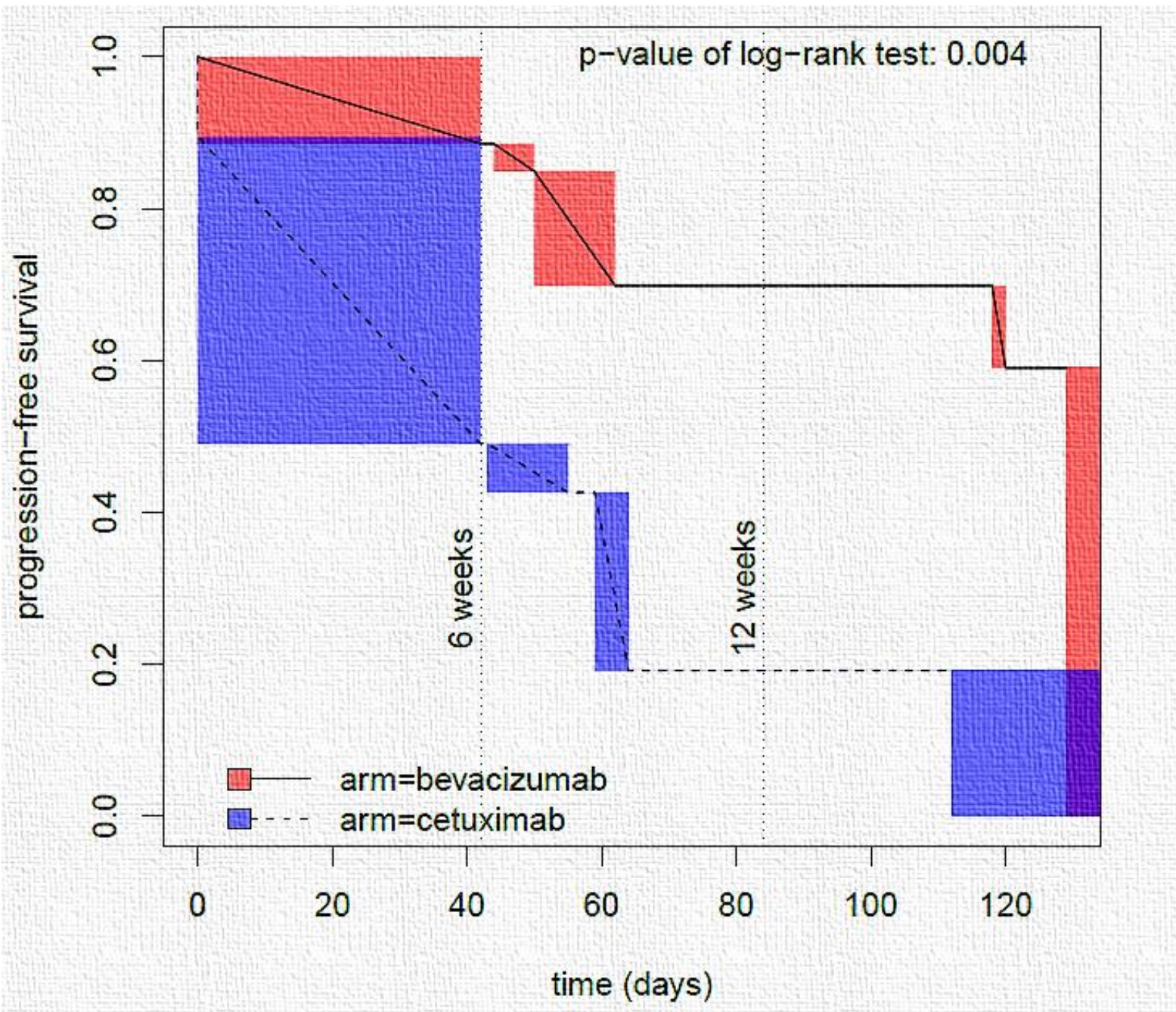
Figure 3 – Functional scales

Composite of functional scales median scores from both cohorts at baseline, 6-week follow-up, and 12-week follow-up. Vertical lines represent 95% Confidence Intervals.

Figure 4 – Symptom scales

Composite of symptom scales median scores from both cohorts at baseline, 6-week follow-up, and 12-week follow-up. Vertical lines represent 95% Confidence Intervals.

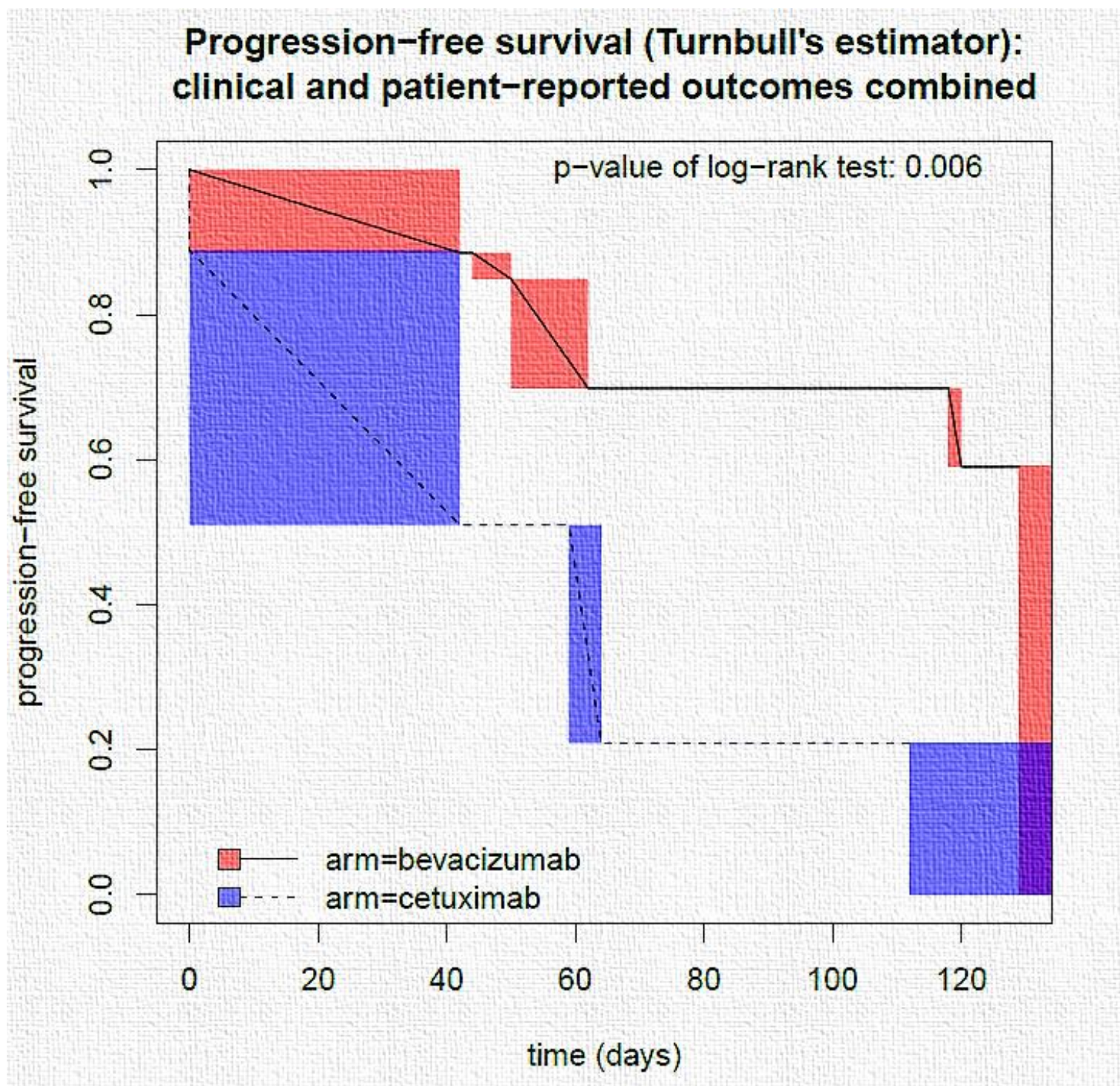
Figure 5 – Overall Treatment Utility



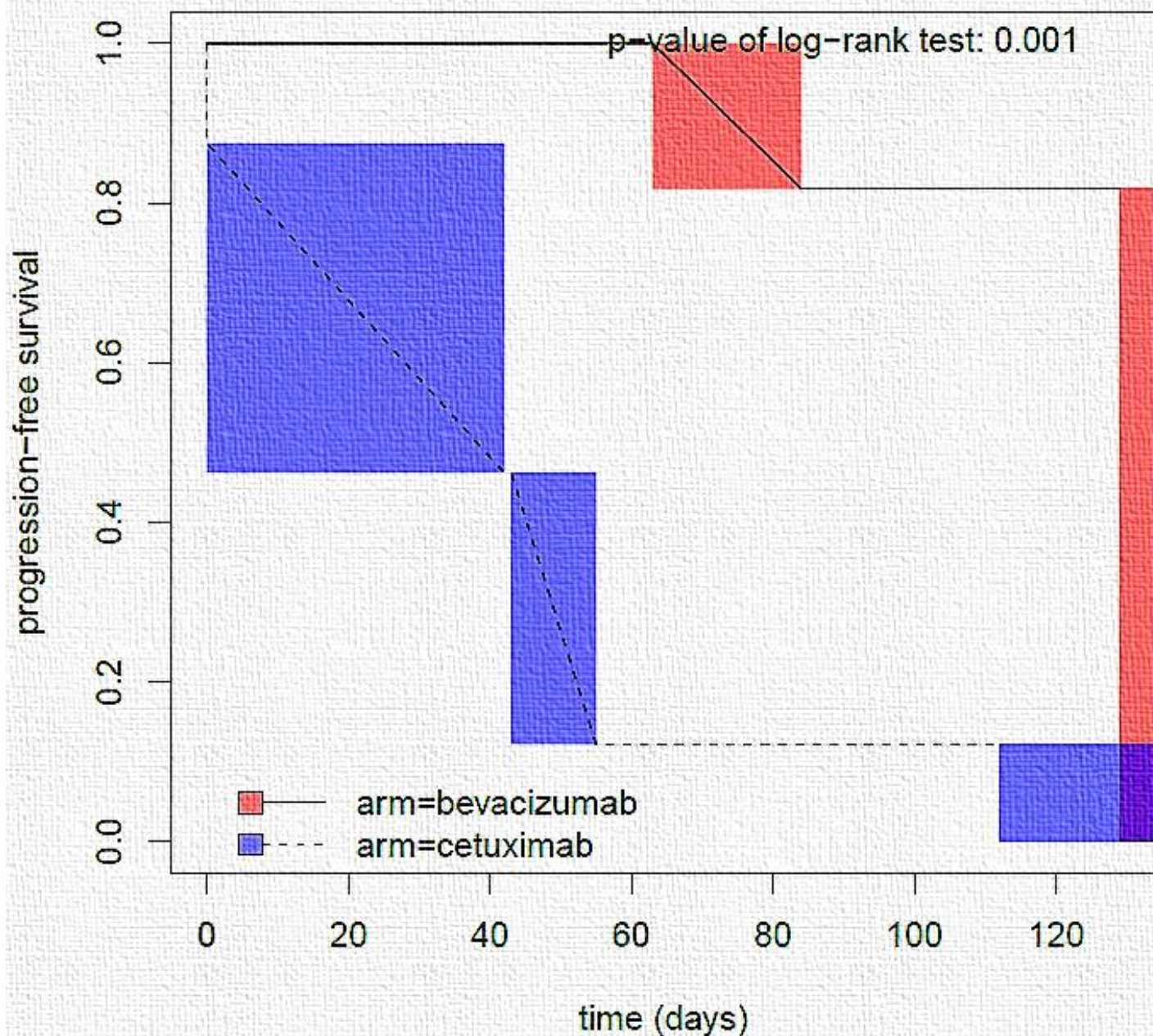
“Progression”-free survival curves from both cohorts, with progression defined by a clinical event or a meaningful degradation in patient-reported outcomes. Turnbull's estimator was used to calculate the survival function.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

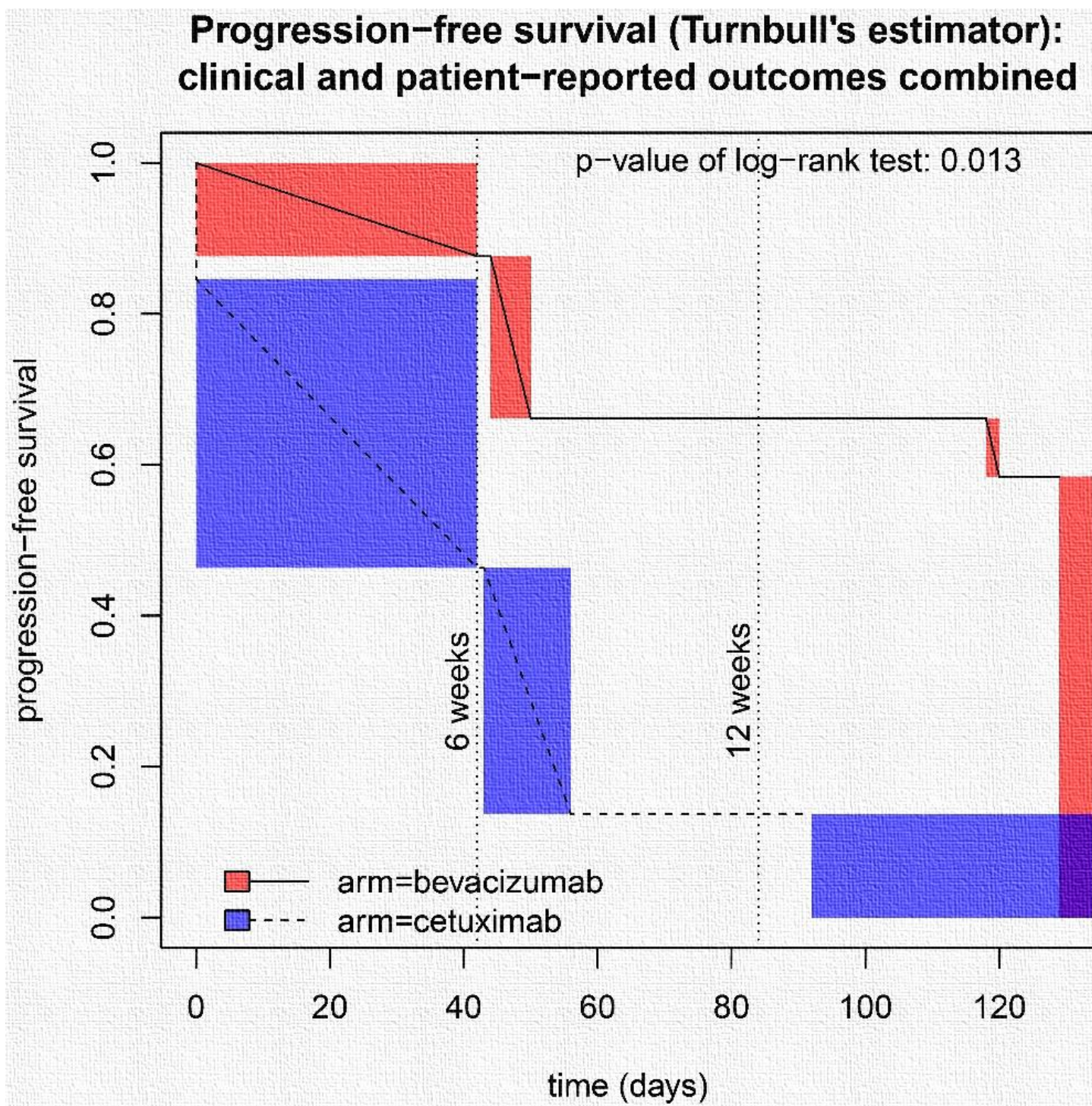
S1 – BRAF wild-type sensitivity analysis



S2 – FOLFIRI backbone chemotherapy sensitivity analysis

**Progression-free survival (Turnbull's estimator):
clinical and patient-reported outcomes combined**

S3 – Left-sided primary tumours sensitivity analysis



CAPÍTULO 4

**GERAÇÃO DE EVIDÊNCIA NA TERAPÊUTICA
DO CCRM – *OUTCOMES* DE EFECTIVIDADE
CLÍNICA: CETUXIMAB VS BEVACIZUMAB**

CAPÍTULO 4.1

CETUXIMAB VERSUS BEVACIZUMAB IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: A COMPARATIVE EFFECTIVENESS STUDY

Rui Pedro Marques ^{a,b}, Ana Rita Godinho ^c, Peter Heudtlass ^c, Helena Luna Pais ^b,

António Quintela ^b, Ana Paula Martins ^a

^a. Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal;

^b. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte (CHULN) – Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal;

^c. Centre for Health Evaluation & Research (CEFAR), Portuguese Pharmacy Association (ANF), Lisbon, Portugal.

ABSTRACT

Uncertainty exists regarding comparative effectiveness of cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC).

We conducted a retrospective head-to-head multi-cohort study comparing clinical outcomes from both antibodies. Cohorts were defined by treatment line, and subgroups by (K)RAS status and tumour sidedness. Among other outcomes, we estimated response rates, progression-free (PFS) and overall survival (OS).

Between January 2010 and April 2018, 311 patients were included. Except for (K)RAS mutation status, baseline characteristics were balanced across treatment groups. In the full analysis of first and second-line cohorts, PFS (first-line: HR=0.85; 95%CI, 0.64 to 1.13; $P=0.26$; second-line: HR=1.16; 95%CI, 0.74 to 1.83; $P=0.51$) and OS (first-line: HR=0.83; 95%CI, 0.61 to 1.15; $P=0.26$; second-line: HR=0.88; 95%CI, 0.56 to 1.38; $P=0.58$) were similar between bevacizumab and cetuximab arms. In subgroup analyses of first-line therapy, we found a survival difference favouring bevacizumab in right-sided tumours (PFS: HR=0.52; 95%CI, 0.29 to 0.93; $P=0.025$; OS: HR=0.60; 95%CI, 0.32 to 1.12; $P=0.11$), but not in left-sided (HR=1.04; 95%CI, 0.75 to 1.46; $P=0.81$; OS: HR=0.94; 95%CI, 0.65 to 1.36; $P=0.74$), or (K)RAS wild-type tumours (PFS: HR=0.91; 95%CI, 0.60 to 1.40; $P=0.67$; OS: HR=0.79; 95%CI, 0.50 to 1.25; $P=0.31$). Response rates were similar across treatment groups, except for the subgroup of patients bearing right-sided primaries, where bevacizumab performed substantially better.

This study provides evidence suggesting bevacizumab and cetuximab lead to similar effectiveness outcomes in mCRC, except for right-sided tumours, where cetuximab seemed to show considerably poorer outcomes. Further research is needed to confirm these results.

INTRODUCTION

Over 1.8 million new colorectal cancer cases and around 0.9 million deaths are estimated to occur worldwide each year, accounting for about 6% of cancer incidence and 9% of global cancer mortality.¹ A considerable proportion of colorectal cancer cases is metastatic (mCRC) at the time of diagnosis or evolves into mCRC after recurrence, and advanced disease ultimately affects about 4 in every 10 patients.^{2,3}

Targeted therapy with monoclonal antibodies directed to either the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) like cetuximab or panitumumab, or the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) such as bevacizumab, combined with fluoropyrimidine-based chemotherapy, is currently the standard of care for first and further lines of mCRC treatment.^{4,5} Notably, tumours harbouring a mutation in RAS genes (exons 2, 3 or 4 of KRAS or NRAS genes) are resistant to anti-EGFR therapies, currently validating RAS mutation status as a biomarker for cetuximab and panitumumab effectiveness.^{6,7} However, for RAS wild-type disease, both anti-EGFR and anti-VEGF strategies are available.⁴

Three relevant randomized controlled trials (RCT) assessed comparative efficacy and safety of the two competitive strategies in first-line setting. Nonetheless, their results are contradictory in several aspects, and there is currently no unequivocal evidence for the superiority of one class of biological over the other, even in expanded RAS wild-type patients.^{8,9,10} Additionally, and in light of recent research, primary tumours anatomically located at the right side (the proximal colon from the caecum to a point approximately half to two-thirds of the way along the transverse colon) seem to respond differently to targeted therapy when compared to left-sided primaries (from the distal third of the transverse colon to the rectum).^{11,12}

Furthermore, both targeted therapy strategies have never been compared in second-line setting in patients that were not initial candidates for frontline antibody

therapy, and real-world comparative effectiveness data between them is also a compelling need, whether in first or later lines of systemic treatment.

Therefore, it was our objective to investigate such issues by conducting an observational cohort study in mCRC, in order to measure and compare clinical outcomes from patients treated with cetuximab or bevacizumab in a real-life setting.

PATIENTS AND METHODS

Study design and participants

The CUBICC (Cetuximab versus Bevacizumab: a Comparative effectiveness study in Colorectal cancer) study was a retrospective multi-cohort analysis of patients with metastatic colon or rectal cancer treated with cetuximab or bevacizumab. Data were collected from patients treated in a Portuguese comprehensive hospital centre. Methods and reporting followed STROBE¹³ guidelines for observational studies.

Eligibility required patients with histologically confirmed colon or rectal adenocarcinoma who received at least three cycles of therapy with cetuximab or bevacizumab for metastatic disease during first or second treatment lines. We excluded patients with any previous history of systemic treatment with anti-EGFR or anti-VEGF therapy. Individuals with two or more primary colorectal tumours of different sidedness, Performance Status (PS) > 2 according to ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) scale, symptomatic central nervous system metastases, severe kidney or liver failure, or diagnosed with other malignant neoplasia (except in situ neoplasms) within five years of the inclusion date, were also excluded from the analysis. No other restrictive inclusion or exclusion criteria were applied.

Ethical approval for the study was obtained before its initiation from the institutional ethics committee.

Outcomes measurement and collection process

Patients treated with cetuximab or bevacizumab between 2010 and 2018 were identified from a local database comprising every new clinical request for the study drugs. Data were obtained from retrospective chart review by investigators, and available baseline and on-therapy clinical and imaging data were analysed to assess outcomes. Information on the vital status in all patients was validated by accessing the death certificate database from the National Population Registry of the Portuguese National Health Service using unique personal identification numbers. Demographic, laboratory, surgical, pathological, and systemic therapy data were captured through standardised database templates to ensure consistent data collection.

Objective response was assessed and categorised using general RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) guidelines, version 1.1.¹⁴ Official radiology RECIST evaluation was preferred, but if not available, the assessments were performed by the investigator or as per clinician discretion. Clinical and radiological evaluations were done periodically according to the standard of care of the centre.

The main objective was to evaluate the real-world comparative antitumour effectiveness of cetuximab and bevacizumab in targeted therapy-naïve patients with mCRC, in terms of the proportion of patients achieving an objective response, progression-free survival, and overall survival. Objective response rate (ORR) was defined as the proportion of patients with complete (CR) or partial (PR) responses as the best radiological response after starting treatment with one of the study drugs. Clinical benefit rate (CBR) encompassed the proportion of patients who achieved an objective response or stable disease (SD). Progression-free survival (PFS) was estimated for both targeted therapies, and calculated from treatment initiation to treatment discontinuation due to progressive disease or death. Time to treatment failure (TTF), defined as the period of time from treatment initiation to treatment discontinuation (for any reason, including progressive disease, treatment toxicity, patient preference, death, or censored at date of last dose in patients who were still on therapy), was used as a surrogate for PFS,¹⁵ whenever conclusive radiological evaluations could not be

obtained during the follow-up of a given participant. Overall survival (OS) was estimated for both therapies from initiation of treatment until death or last follow-up. Lastly, metastasis resection rate (MRR), defined as the proportion of patients achieving a complete resection (R0) or a resection with either microscopic (R1) or macroscopic (R2) residual tumour following treatment, was calculated as a secondary endpoint. Documented resections with no information about pathological examination of resection margins were considered as R2 resections.

Data were initially analysed in two independent groups, in accordance with treatment line. First-line therapy outcomes were further assessed according to patients' KRAS (or RAS, when available) status and tumour sidedness. KRAS analysis comprehended only the detection of mutations in exons 2 and 3 of KRAS gene, while extended RAS analysis biomarker tested for the presence of mutant alleles of exons 2, 3 or 4 of KRAS or NRAS genes. Primary tumours were categorised as left-sided if located near or after the splenic flexure, and more proximal primaries were considered as right-sided.

Statistical Methods

Considering the previously defined method for patient selection and inclusion in the study, no formal sample size or power calculations were done a priori. Patient baseline and therapy-related characteristics were summarised as mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and as frequencies and proportions for binary and categorical variables. Categorical outcomes were described using the same method.

Median follow-up time was calculated for the two independent groups of the overall sample, defined by treatment line. The PFS and the OS were estimated with the Kaplan-Meier method (KM) for the two independent groups and for three subgroups of patients within the first-line treatment group: 1) patients with KRAS or expanded RAS wild-type tumours, 2) patients with left-sided primary tumour location and 3)

patients with right-sided primary tumour location. The estimated survival curves for the individuals treated with bevacizumab and cetuximab were compared using the log-rank test at a significance level of 5%.

Univariate Cox Proportional-Hazards (PH) models were adjusted with the purpose of comparing bevacizumab and cetuximab hazard ratios (HR) for the two independent groups and for the three first-line treatment subgroups. A multivariate analysis using Cox PH model was performed, and for the variable exploration and selection we followed the method suggested by Collett.¹⁶ All variables with clinical interest within the CUBICC study^{7,17} (and that we were able to collect from the available sources) were also included in the multivariate model, regardless of statistical significance.

Statistical analyses were conducted using R x64 3.5.3 Survival¹⁸ and Survminer¹⁹ packages.

RESULTS

Patient population

311 patients with metastatic colon or rectal cancer who started treatment with cetuximab or bevacizumab between January 2010 and April 2018 and complied with the inclusion and exclusion criteria were identified. 188 patients (60.4%) were clinically selected for bevacizumab therapy, while 123 individuals (39.6%) were prescribed a cetuximab-containing regimen.

Baseline characteristics were globally balanced across treatment groups (Table 1). The exception was KRAS or RAS mutational status, since a considerable proportion of patients from bevacizumab cohorts (69.4% and 65.7% of first and second-line treatment cohorts, respectively) harboured KRAS / RAS activating mutations, whereas every cetuximab patient presented wild-type KRAS or RAS status. Most participants were men (62.1%), had a performance status of 0-1 (92.6%), and presented with

metastasis in two or more locations (55.9%). Regarding tumour sidedness, the majority of patients were diagnosed with a left-sided primary colorectal tumour (73.6%). Mean age at initiation of treatment with a targeted therapy was 62.1 years, and more than two thirds of the patients (214 individuals, 68.8% of the sample) were receiving first-line treatment (Supplementary Material).

Effectiveness analyses

Data cut-off date for the analysis was established as 22 February 2019. Median follow-up was 24.1 months for first-line therapy patients and 15.0 months for second-line treatment. Based on the survival findings, we built two multivariate Cox models, one for OS and one for PFS, for the first-line therapy, in order to adjust HRs to different proportions of relevant covariates. Variables included in the multivariate models are summarised in Supplementary Material, alongside with their estimated association with the survival outcomes.

In the primary analysis of the full first-line cohorts (214 patients), PFS was similar between the bevacizumab and cetuximab arms (HR=0.85; 95%CI, 0.64 to 1.13; $P=0.26$). Median PFS in the bevacizumab arm was 12.0 months (95% CI, 10.3 to 12.9 months) compared to 10.6 months (95% CI, 8.7 to 13.8) for cetuximab cohort (Fig. 1A). Median OS was also found to be equivalent between groups (HR=0.83; 95%CI, 0.61 to 1.15; $P=0.26$), with 28.3 months (95% CI, 25.7 to 32.4 months) in the bevacizumab arm and 26.5 months (95% CI, 23.1 to 35.3 months) in the cetuximab arm (Fig. 1B).

Estimated survival outcomes were also comparable between the patients ($N=97$) treated with both antibodies in second-line after a first-line with no targeted therapy, despite being, as expected, considerably shorter than the ones observed for frontline use of the antibodies. Median PFS (HR=1.16; 95%CI, 0.74 to 1.83; $P=0.51$) was 6.5 months (95% CI, 5.7 to 8.2 months) for bevacizumab patients and 7.3 months (95% CI, 5.7 to 9.9) in cetuximab arm (Fig. 2A), whereas median OS (HR=0.88; 95%CI, 0.56 to 1.38; $P=0.58$) reached only 17.0 months (95% CI, 15.0 to 20.6 months) and 12.1 months

(95% CI, 10.3 to 29.5 months) in the bevacizumab and cetuximab arms, respectively (Fig. 2B).

Analyses of the estimated treatment effects across predefined first-line therapy subpopulations (Fig. 3 and 4) were generally consistent with the survival outcomes described for the overall population, with the noteworthy exception of the subgroup of patients presenting with a right-sided primary tumour (Fig. 3C and 4C). In the (K)RAS wild-type subgroup (Fig. 3A and 4A), median PFS (HR=0.91; 95%CI, 0.60 to 1.40; $P=0.67$) was 12.2 months (95% CI, 9.1 to 15.2 months) for bevacizumab patients and 10.6 months (95% CI, 8.7 to 13.8) in cetuximab arm. Median OS was also similar for the wild-type patients treated with both antibodies (HR=0.79; 95%CI, 0.50 to 1.25; $P=0.31$), with 33.6 months (95% CI, 27.3 to 46.9 months) in bevacizumab cohort and 26.5 months (95% CI, 23.1 to 35.3) for cetuximab-treated individuals. Treatment equivalence was also observed for patients with left-sided tumours (Fig. 3B and 4B). In this subset of individuals, median PFS (HR=1.04; 95%CI, 0.75 to 1.46; $P=0.81$) was 11.8 months (95% CI, 10.8 to 13.3 months) for bevacizumab therapy and 11.0 months (95% CI, 10.2 to 17.9 months) in cetuximab cohort, while median OS (HR=0.94; 95%CI, 0.65 to 1.36; $P=0.74$) was 30.3 months (95% CI, 26.6 to 33.8 months) in bevacizumab patients and 33.2 months (95% CI, 23.6 to 41.9 months) for cetuximab treatment.

As previously stated, we found a difference in survival outcomes of both treatments when we restrained the analysis of the first-line population to patients with right-sided primary tumours, notwithstanding this was the least robust of the subgroups when regarding sample size ($N=58$). In fact, in right-sided primaries, a significant difference favouring bevacizumab was found in the estimation of PFS for both cohorts (HR=0.52; 95%CI, 0.29 to 0.93; $P=0.025$). Median PFS was 12.2 months (95% CI, 8.9 to 19.5 months) in patients treated with bevacizumab, comparing to only 6.4 months (95% CI, 5.3 to 14.0 months) in cetuximab arm (Fig. 3C). However, this did not translate into a significant difference in terms of OS between the arms (HR=0.60; 95%CI, 0.32 to 1.12; $P=0.11$), although median OS in bevacizumab arm was numerically

superior, with 24.7 (95% CI, 20.2 to 55.4 months) versus 19.9 months (95% CI, 16.5 to 44.0 months) for cetuximab (Fig. 4C).

Additionally, we analysed the survival outcomes of the patients treated with each targeted therapy according to the primary tumour location. For cetuximab patients, both PFS (HR=1.31; 95%CI, 0.90 to 1.91; $P=0.0063$) and OS (HR=1.59; 95%CI, 1.06 to 2.40; $P=0.046$) were higher in patients with left-sided tumours: median PFS was 11.0 months (95% CI, 10.2 to 17.9 months) for left-sided primaries, comparing to 6.4 months (95% CI, 5.3 to 14.0 months) for patients with tumours located on the right side of the colon (Fig. 5A); median OS of the patients reached 33.2 months (95% CI, 23.6 to 41.9 months) versus 19.9 months (95% CI, 16.5 to 44.0 months) in left versus right-sided primaries, respectively (Fig. 5B). In contrast, the survival outcomes of the patients treated with bevacizumab were apparently not affected by the location of the primary tumour (Supplementary Material).

Response rates and metastasis resection rates of all subpopulations are summarised in Table 2. The higher differences were once more observed in the right-sided tumours subgroup of the first-line treatment cohorts, particularly in response rates. In this population, ORR was 62.9 % (16.2% of complete responses and 43.2% of partial responses) in the bevacizumab arm and 33.3% in the cetuximab arm, in which 9.5% of the patients experienced a complete response and 23.8% had a partial response. Seven patients (18.9%) in the bevacizumab arm and three patients (14.3 %) in the cetuximab arm underwent surgical resection. R0 resection (complete resection) was reported for four bevacizumab patients (10.8%) and two cetuximab patients (9.5%). Overall resection rates reported for this subgroup of patients seem to contrast with the ones observed in the other subgroups (patients with K-RAS/RAS wild-type or left-sided tumours), in which cetuximab patients experienced higher surgical resection rates when compared to the individuals treated with bevacizumab: 19.4% vs 10.0% in K-RAS/RAS wild-type patients and 20.8% vs 10.8% in patients with left-sided primaries.

DISCUSSION

Evidence assessment

CUBICC was an observational multi-cohort study designed to explore several angles of the effectiveness of anti-EGFR and anti-VEGF targeted therapies, currently the standard-of-care for metastatic colorectal cancer patients.

In full cohort analyses, we found no significant difference in progression-free or overall survival with treatment of mCRC patients using cetuximab versus bevacizumab when added to common chemotherapeutic regimens as first-line and second-line treatments. In first-line context, these findings persisted following exclusion of patients with KRAS or any RAS mutations, and for individuals with left-sided primary tumours. This is consistent with one of the two randomised trials directly comparing both frontline targeted treatments in KRAS and extended RAS wild-type patients, CALGB-SWOG 80405, led by the Cancer and Leukemia Group B / Southwest Oncology Group (CALGB-SWOG), an American consortium.⁹ In this trial, no survival advantage was observed for any of the competing treatments, even when the analysis was narrowed to include only extended RAS wild-type tumours.⁹ Median overall survival for KRAS wild-type patients reported in CALGB-SWOG study was 30.0 months in the cetuximab group and 29.0 months in the bevacizumab arm, which are similar to the OS estimates here reported for a comparable population. However, our OS findings, such as CALGB-SWOG 80405 results, differ from the other contemporary trial evaluating the drugs in the same subset of patients, the German study FIRE-3, conducted by the *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* cooperative group (AIO).^{8,20} This difference is mostly seen when indirectly comparing OS from bevacizumab arms, since FIRE-3 reported a considerably poorer overall survival in KRAS wild-type patients receiving this drug (25.0 months)⁸ in comparison to the ones observed in CALGB-SWOG 80405 (29.0 months)⁹ and CUBICC (33.6 months) studies, and accounts for an important part of the final divergence.

Interestingly, the subgroup analysis of patients bearing right-sided tumours suggests a survival advantage for the use of bevacizumab in this specific population, at least in terms of PFS and objective tumour responses, in which bevacizumab, when compared to cetuximab, almost doubled the estimated treatment effects across the different outcomes. Nevertheless, OS results did not reflect entirely this difference, although the results in terms of the observed proportion of long-term survivors were compellingly different for both treatment strategies, as 5-year survival rates for patients treated with bevacizumab registered above 25%, comparing to 0% for cetuximab (Fig. 4C). The influence of tumour sidedness in cetuximab effectiveness could also be observed in a conspicuous fashion when we compared, according to the primary tumour location, the survival outcomes of first-line (K)RAS wild-type patients treated with this antibody. In these patients, both PFS and OS estimates were inferior for individuals diagnosed with tumours located in the proximal colon until the vicinities of the splenic flexure, comparing to the ones with left-sided primaries. This is coherent with previous post-hoc reports of a considerable impact from primary tumour location in the efficacy of anti-EGFR treatments in this group of patients.^{11,21,22} Additionally, our findings suggest that the effectiveness of bevacizumab treatment is substantially less affected by this characteristic, which is also supported by prior analyses.^{12,21}

Limitations

The results of our study should be carefully interpreted in light of its intrinsic limitations. Firstly, the lack of randomisation of CUBICC study conveys in an underlying selection bias, which can lead to an unbalanced distribution of known and unknown confounding factors, and directly influence outcomes assessment. Multivariate regression models, such as the Cox Proportional-Hazards model used in our analysis, are usually able to adjust potential confounding, in order to determine the unique association between a treatment and its outcome.²³ However, these analytical techniques rely on the thorough and methodical collection of known covariates with

the potential to influence outcomes, and are unable to adjust for unknown confounding by design, which might have affected our results. The impact of covariates with high rates of missing data, such as BRAF mutation status, a cellular mutation correlated with worse prognosis in mCRC patients and which can be present in about 8% of the population,²⁴ could not be accounted for as well.

Secondly, and also due to the insufficiencies found in data availability, the influence in overall survival results of further lines of therapy could not be explored in our analysis. This analysis would be important to assess the proportion of the use of bevacizumab beyond progression after a first-line of chemotherapy and bevacizumab. Reports from the FIRE-3 study indicate that only 11% of the 68% of the patients who received any second-line treatment were retreated with this antibody,²⁵ and CALGB-SWOG 80405 investigators argue that this proportion is infrequent compared with the routine use of this strategy in the United States, and could account for some of the overall survival difference between the studies.⁹ Additionally, conclusions from a randomised trial named PRODIGE18, recently reported, found a possible advantage of continuing bevacizumab beyond progression over switching the targeted therapy to cetuximab, which partially supports this theory.²⁶

Furthermore, our real-world data was inevitably exposed to information bias, as it was collected from records generated in daily practice and some of the assessments were performed as per clinician or investigator discretion, such as objective response and disease progression, when official radiology evaluation using RECIST criteria was not available. This might also have driven higher median PFS estimates for all populations analysed, since the timing of imaging assessments was not based on a strict preplanned protocol, as would happen in a clinical trial, and was probably influenced by patient and resource availability. Information bias was also noticeable in the different availability of KRAS or extended RAS biomarkers throughout the analysed time period (2010-2019). Expanded RAS analysis only became fully available at our institution approximately in the beginning of 2015, shortly after the publication of FIRE-3 trial.⁸ This had two relevant consequences for our study: firstly,

before this date we were only able to identify KRAS wild-type patients, and secondly, due to the apparent superiority of cetuximab over bevacizumab reported in this RCT for the extended RAS wild-type population, most of these patients started to be preferentially allocated to cetuximab. In order to address these issues, we opted to analyse this population together as (K)RAS wild-type, a subgroup composed by 92 KRAS and 80 RAS wild-type patients (Supplementary Material). On account of the second consequence, we encountered different proportions of KRAS/RAS wild-type tumours inside each arm (respectively, 47.2%/52.8% in cetuximab arm and 69.4%/30.6% in bevacizumab arm). Notwithstanding, since the efficacy outcomes from bevacizumab patients in FIRE-3 and CALGB-SWOG 80405 was similar between KRAS and RAS wild-type populations,^{8,9} it is unlikely that this unbalance between arms have influenced our results.

In addition, since our data were captured from patients treated in a single Portuguese hospital centre, this can somehow impair the generalisation of our results to genetically divergent populations. On the other hand, it would eventually enhance the confidence in the potential applicability of the findings to a predominantly Latin population, in a pathology where its natural history and the effectiveness of the available treatments are both intimately driven by the influence of genetic and epigenetic determinants.

Lastly, and despite our study analysed all patients treated in a relatively broad time period of more than eight years, it was conducted in just one health care centre, which hindered patient accrual. This led, as we anticipated, to a reduced sample size, hampering the study statistical power and, consequently, its capacity to detect modest differences in outcomes, particularly when estimating treatment effects across the smaller subgroup populations. For this same reason, we were also unable to extend the subpopulation analysis to the second-line therapy patients, since the resulting subgroups would have sample sizes impossible to assess through adequate statistical techniques.

Implications for clinical practice and future research

To date, few large randomised studies have evaluated the comparison between bevacizumab and cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Our findings add to this previous research in different ways, despite the inherent limitations of this study. On the one hand, our results are in line with the previously discussed CALGB-SWOG 80405 study, which supports the idea of clinical equipoise between the two therapeutic strategies for the global population of mCRC patients, and throughout several different subgroups of patients, including the RAS wild-type population. On the other hand, and as previously stated, our and CALGB-SWOG 80405 results oppose to the ones reported in the FIRE-3 trial, especially in RAS wild-type tumours, which represents an intriguing discrepancy. In a recent paper, some researchers, most of them involved in the FIRE-3 study, propose an interesting interpretation for the apparent disparities, and suggest that these findings are rather complementary, instead of antagonistic. The authors hypothesise that divergent survival outcomes could be driven by a complex interplay between different biological therapies, chemotherapy backbones, cellular biology, and tumour microenvironment.²⁷ In addition, microenvironment, as defined by the Consensus Molecular Subtypes (CMS) classification for colorectal tumours,²⁸ would be particularly determinant for the interaction of chemotherapeutic agents with biologically targeted drugs such as bevacizumab and cetuximab, and for their effectiveness across distinct CMS subtypes.²⁷ The previous hypotheses integrate into a key umbrella concept: overall survival can be highly influenced not only by the biological therapy used in first-line, but specifically by the degree of synergism between the sequence of first and second-line regimens, for a patient with a specific tumour subtype.²⁷ These assumptions are corroborated by two additional subgroup analyses of CALGB-SWOG 80405, recently reported, which demonstrate an intimate correlation of survival outcomes in cetuximab and bevacizumab arms with different CMS subtypes²⁹ and with distinct Microsatellite Instability status or Tumour Mutational Burden degrees.³⁰

Furthermore, our findings for the group of individuals bearing right-sided tumours seem to support the preferential usage of bevacizumab in that specific population, due to the apparent loss of cetuximab effectiveness we observed. According to a previous comprehensive study of the genomic landscape of metastatic colorectal cancer, left and right-sided tumours seem to present a divergent genomic profile, possibly in consequence of distinct pathways to tumorigenesis across sides in microsatellite stable mCRC, which may underlie their clinical differences.²⁴ While bevacizumab seems less sensitive to this heterogeneity between primary tumours from different locations, our results suggest that right tumour sidedness is largely detrimental for the outcomes of patients treated with cetuximab, which may justify using an anti-VEGF therapy as first-choice in this context.

Nevertheless, and even though we found, except for the subset of patients with right-sided tumours, no significant differences in outcomes across the comparable EGFR and VEGF inhibition groups in our study, it seems clear that these therapies differ from one another. This disparity can be mainly attributed to the substantial variability in the interactions between the two distinctive mechanisms of action of the targeted therapies and a multiplicity of other clinical and biological features among patients with advanced or metastatic colorectal cancer, as bevacizumab effectiveness is apparently less susceptible to be modified by drifts in tumour oncobiology and oncogenomics.

Further research is needed in order to validate our results, particularly in respect of the influence of tumour sidedness in cetuximab effectiveness. The conduction of large randomised studies, designed to compare directly and prospectively the efficacy of this anti-EGFR therapy, or panitumumab, with bevacizumab in first-line therapy of mCRC, is paramount to adequately explore the apparent loss of effectiveness of cetuximab that we found for patients with right-sided primary tumours.

Furthermore, and due to the persisting uncertainty about the optimal first-line treatment for extended RAS wild-type patients, additional trials should also retest anti-EGFR therapy versus anti-VEGF in this subpopulation. Such RCTs, however, should

comprise at least a second randomisation at time of first-progression, using a stepwise perspective, in order to quantify the possible influence of later lines of treatment in the overall survival estimates of frontline therapies. This would allow a study to investigate, not just the best first-line treatment per se in a classical “one size fits all” approach, but actually an “ideal” complete sequence of the different available treatments for this population. Moreover, data from potential additional markers of drug performance should be collected and correlated with efficacy outcomes in a parallel way, providing valuable information about possible missing pieces of this puzzle.

Estimation of overall survival results in the global population of mCRC patients will indeed continue to be clinically important, although subgroup analyses such as the effect of right versus left primary tumour location, Consensus Molecular Subtypes, and other different factors will likely influence the treatment management for patients with this disease in the following years. Further research is therefore warranted to better characterise which patient would be best served with a given treatment sequence, tailoring the most appropriate therapy algorithms for predefined groups of patients with a particular set of characteristics.

CONCLUSIONS

CUBICC, a retrospective head-to-head multi-cohort study, provided evidence suggesting that, in patients with mCRC, bevacizumab and cetuximab-containing regimens can lead to similar effectiveness outcomes, even in a KRAS / RAS wild-type population. In addition, patients bearing right-sided tumours and treated with cetuximab seemed to show considerably poorer outcomes. This was observed simultaneously when comparing the effectiveness of cetuximab and bevacizumab in this population, and in the comparison between individuals with right and left-sided primaries treated with the anti-EGFR antibody.

Future research is needed to confirm these results, particularly giving the apparent role that the primary tumour site may have as a biological surrogate predictive of benefit from cetuximab, but not from bevacizumab.

Contributors: RPM and APM conceived, designed, and planned the study. RPM led the study assessments and data acquisition process. HLP and AQ provided expertise on metastatic colorectal cancer and contributed to data acquisition. RPM led the interpretation and discussion of the results and drafting of the manuscript. PH and ARG performed the statistical analysis, interpreted, and discussed the results, and contributed to drafting of the manuscript. All authors read, provided feedback, and approved the final manuscript. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: None.

Ethical approval: Approved by local committee.

Data sharing: No additional data available.

Transparency: All authors affirm that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;0:1-31. doi:10.3322/caac.21492
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177-193. doi:10.3322/caac.21395.
3. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer – Specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(20):2095-2103. doi:10.1001/jama.2018.5623
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016:mdw235. doi:10.1093/annonc/mdw235
5. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(11):52. doi:10.1007/s11864-015-0369-x
6. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from The American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1453-1496. doi:10.1200/JCO.2016.71.9807
7. Goey KKH, Sørbye H, Glimelius B, et al. Consensus statement on essential patient characteristics in systemic treatment trials for metastatic colorectal cancer: Supported by the ARCAD Group. *Eur J Cancer*. 2018;100:35-45. doi:10.1016/j.ejca.2018.05.010
8. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065–75.
9. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or

- Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(23):2392.
doi:10.1001/jama.2017.7105
10. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1179-1190. doi:10.1007/s00384-017-2800-1
 11. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-1729.
doi:10.1093/annonc/mdx175
 12. Loupakis F, Hurwitz HI, Saltz L, et al. Impact of primary tumour location on efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2018;119(12):1451-1455. doi:10.1038/s41416-018-0304-6
 13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453-1457.
 14. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
 15. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: Evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy - An Aide et Recherche en Cancérologie Digestive Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4199-4204. doi:10.1200/JCO.2011.35.5867
 16. Collett D. Modelling Survival Data in Medical Research: Texts in Statistical Science Series. 2nd Edition. Boca Raton, Fla. : Chapman & Hall / CRC; 2003.
 17. Choi KW, Hong SW, Chang YG, et al. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86(6):309-313. doi:10.4174/ast.2014.86.6.309
 18. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York, NY: Springer New York; 2000. doi:10.1007/978-1-4757-3294-8

19. Kassambara A, Kosinski M. Survminer: Drawing Survival Curves using “ggplot2”. R package version 0.4.3. 2018.
20. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-1434. doi:10.1016/S1470-2045(16)30269-8
21. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87-98. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.007
22. Wang Z-X, Wu H-X, He M-M, et al. Chemotherapy With or Without Anti-EGFR Agents in Left- and Right-Sided Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(7):805-811. doi:10.6004/jnccn.2018.7279
23. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices Task Force Report - Part III. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12(8):1062-1073. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x
24. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(1):125-136.e3. doi:10.1016/j.ccell.2017.12.004
25. Modest DP, Stintzing S, Fischer Von Weikersthal L, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(32). doi:10.1200/JCO.2015.61.2887
26. Bennouna J, Hirt S, Bertaut A, et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer -The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):83-90. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4465
27. Aderka D, Stintzing S, Heinemann V. Explaining the unexplainable: discrepancies in results from the CALGB/SWOG 80405 and FIRE-3 studies. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e274-e283.

doi:10.1016/S1470-2045(19)30172-X

28. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-1356. doi:10.1038/nm.3967
29. Lenz H, Ou F-S, Venook AP, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2019. doi:10.1200/JCO.18.02258
30. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol*. 2019;JCO.18.01798. doi:10.1200/JCO.18.01798

TABLES

Table 1 – Patient baseline characteristics and distribution of backbone chemotherapy (overall cohorts and subgroups of first-line cohorts)

	First-line treatment		Second-line treatment		First-line treatment: (K)RASwt subgroup		First-line treatment: Left-sided tumours subgroup		First-line treatment: Right-sided tumours subgroup	
Baseline characteristics	Bevacizumab (N=121)	Cetuximab (N=93)	Bevacizumab (N=67)	Cetuximab (N=30)	Bevacizumab (N=30)	Cetuximab (N=93)	Bevacizumab (N=83)	Cetuximab (N=72)	Bevacizumab (N=37)	Cetuximab (N=21)
Gender % (n)										
Female	45.5 (55)	31.2 (29)	44.8 (30)	13.3 (4)	46.7 (14)	31.2 (29)	41.0 (34)	31.9 (23)	54.1 (20)	28.6 (6)
Male	54.5 (66)	68.8 (64)	55.2 (37)	86.7 (26)	53.3 (16)	68.8 (64)	59.0 (49)	68.1 (49)	45.9 (17)	71.4 (15)
Age mean (SD)	60.5 (11.7)	62.5 (10.6)	62.9 (13.1)	65.2 (11.1)	63 (11.5)	62.5 (10.6)	60.5 (11.8)	61.9 (11.0)	60.7 (11.8)	64.4 (9.3)
BMI mean (SD)	27.1 (6)	26.9 (6.1)	27.4 (8.5)	27.8 (5.9)	27.3 (7)	26.9 (6.1)	26.9 (6.3)	26.8 (5.9)	27.6 (5.3)	27.1 (6.9)
LDH mean (SD)	472.4 (578.2)	380.6 (231.2)	486.0 (388.7)	421.0 (175.7)	739 (1032.2)	380.6 (231.2)	503.7 (667.6)	369.0 (159.0)	402.6 (302.7)	420.5 (392.3)
CEA mean (SD)	247.5 (1360.5)	127.1 (374.8)	179.0 (526.2)	224.4 (763.1)	78.2 (141.2)	127.1 (374.8)	310.8 (1626.3)	138.9 (400.2)	110.7 (340.4)	86.9 (274.9)
ECOG PS % (n)										
0	65.3 (79)	74.2 (69)	43.3 (29)	40.0 (12)	56.7 (17)	74.2 (69)	67.5 (56)	75.0 (54)	62.2 (23)	71.4 (15)
1	28.1 (34)	23.7 (22)	40.3 (27)	53.3 (16)	36.7 (11)	23.7 (22)	28.9 (24)	22.2 (16)	24.3 (9)	28.6 (6)
2	5.0 (6)	1.1 (1)	13.4 (9)	6.7 (2)	3.3 (1)	1.1 (1)	3.6 (3)	1.4 (1)	8.1 (3)	0.0 (0)
NA	1.7 (2)	1.1 (1)	3.0 (2)	0.0 (0)	3.3 (1)	1.1 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	5.4 (2)	0.0 (0)
Metastatic location(s) % (n)										

Liver	24.0 (29)	35.5 (33)	20.9 (14)	13.3 (4)	23.3 (7)	35.5 (33)	24.1 (20)	38.9 (28)	24.3 (9)	23.8 (5)
Lung	10.7 (13)	9.7 (9)	7.5 (5)	3.3 (1)	13.3 (4)	9.7 (9)	13.3 (11)	9.7 (7)	5.4 (2)	9.5 (2)
Other location	13.2 (16)	6.5 (6)	6.0 (4)	10.0 (3)	13.3 (4)	6.5 (6)	10.8 (9)	8.3 (6)	18.9 (7)	0.0 (0)
Multiple locations	52.1 (63)	48.4 (45)	65.7 (44)	73.3 (22)	50.0 (15)	48.4 (45)	51.8 (43)	43.1 (31)	51.4 (19)	66.7 (14)
mGPS % (n)										
0	33.9 (41)	41.9 (39)	38.8 (26)	13.3 (4)	26.7 (8)	41.9 (39)	34.9 (29)	40.3 (29)	32.4 (12)	47.6 (10)
1	38.0 (46)	18.3 (17)	19.4 (13)	30.0 (9)	46.7 (14)	18.3 (17)	32.5 (27)	19.4 (14)	48.6 (18)	14.3 (3)
2	10.7 (13)	20.4 (19)	16.4 (11)	10.0 (3)	10.0 (3)	20.4 (19)	9.6 (8)	19.4 (14)	13.5 (5)	23.8 (5)
NA	17.4 (21)	19.4 (18)	25.4 (17)	46.7 (14)	16.7 (5)	19.4 (18)	22.9 (19)	20.8 (15)	5.4 (2)	14.3 (3)
(K)RAS status % (n)										
Mutated	69.4 (84)	0.0 (0)	65.7 (44)	0.0 (0)	N/A	N/A	66.3 (55)	0.0 (0)	75.7 (28)	0.0 (0)
KRASwt	18.2 (22)	39.8 (37)	17.9 (12)	70.0 (21)	73.3 (22)	39.8 (37)	21.7 (18)	40.3 (29)	10.8 (4)	38.1 (8)
RASwt	6.6 (8)	60.2 (56)	10.4 (7)	30.0 (9)	26.7 (8)	60.2 (56)	8.4 (7)	59.7 (43)	2.7 (1)	61.9 (13)
NA	5.8 (7)	0.0 (0)	6.0 (4)	0.0 (0)	N/A	N/A	3.6 (3)	0.0 (0)	10.8 (4)	0.0 (0)
Primary tumour location % (n)										
Left-sided	68.6 (83)	77.4 (72)	74.6 (50)	80.0 (24)	83.3 (25)	77.4 (72)	N/A	N/A	N/A	N/A
Right-sided	30.6 (37)	22.6 (21)	25.4 (17)	16.7 (5)	16.7 (5)	22.6 (21)				
NA	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)				
First-line chemotherapy % (n)										
Capecitabine	N/A	N/A	7.5 (5)	6.7 (2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
CAPIRI			1.5 (1)	6.7 (2)						
CAPOX			3.0 (2)	6.7 (2)						
FOLFIRI			68.7 (46)	40.0 (12)						
FOLFOX			16.4 (11)	40.0 (12)						
FOLFOXIRI			1.5 (1)	0.0 (0)						

Backbone chemotherapy % (n)										
5-FU	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Capecitabine	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
CAPIRI	1.7 (2)	2.2 (2)	3.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (2)	1.2 (1)	2.8 (2)	2.7 (1)	0.0 (0)
CAPOX	5.0 (6)	1.1 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	6.7 (2)	1.1 (1)	6.0 (5)	0.0 (0)	2.7 (1)	4.8 (1)
FOLFIRI	70.2 (85)	88.2 (82)	28.4 (19)	56.7 (17)	63.3 (19)	88.2 (82)	71.1 (59)	88.9 (64)	67.6 (25)	85.7 (18)
FOLFOX	22.3 (27)	8.6 (8)	59.7 (40)	3.3 (1)	30.0 (9)	8.6 (8)	20.5 (17)	8.3 (6)	27.0 (10)	9.5 (2)
Irinotecan	0.8 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	36.7 (11)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
None	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

NA: not available (missing data). N/A: not applicable. SD: standard deviation. BMI: body mass index (kg/m²). LDH: serum Lactate Dehydrogenase (U/L). CEA: serum Carcinoembryonic Antigen (ng/mL). ECOG PS: Performance Status per Eastern Cooperative Oncology Group criteria. mGPS: modified Glasgow Prognostic Score. WT: wild-type. 5-FU: 5-Fluorouracil (de Gramont protocol). CAPIRI: Capecitabine + Irinotecan. CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin. FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Irinotecan. FOLFOX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin. FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan.

Table 2 – Effectiveness outcomes (overall cohorts and subgroups of first-line cohorts)

	First-line treatment		Second-line treatment		First-line treatment: (K)RASwt subgroup		First-line treatment: Left-sided tumours subgroup		First-line treatment: Right-sided tumours subgroup	
Effectiveness outcomes	Bevacizumab (N=121)	Cetuximab (N=93)	Bevacizumab (N=67)	Cetuximab (N=30)	Bevacizumab (N=30)	Cetuximab (N=93)	Bevacizumab (N=83)	Cetuximab (N=72)	Bevacizumab (N=37)	Cetuximab (N=21)
Progression-Free Survival^a median (95% CI)	12.0 [10.3;12.9]	10.6 [8.7;13.8]	6.5 [5.7;8.2]	7.3 [5.7;9.9]	12.2 [9.1;15.2]	10.6 [8.7;13.8]	11.8 [10.8;13.3]	11.0 [10.2;17.9]	12.2 [8.9;19.5]	6.4 [5.3;14.0]
Overall Survival^{b,c} median (95% CI)	28.3 [25.7;32.4]	26.5 [23.1;35.3]	17.0 [15.0;20.6]	12.1 [10.3;29.5]	33.6 [27.3;46.9]	26.5 [23.1;35.3]	30.3 [26.6;33.8]	33.2 [23.6;41.9]	24.7 [20.2;55.4]	19.9 [16.5;44.0]
Best response % (n)										
CR	9.9 (12)	9.7 (9)	0.0 (0)	6.7 (2)	13.3 (4)	9.7 (9)	7.2 (6)	9.7 (7)	16.2 (6)	9.5 (2)
PR	42.2 (51)	33.3 (31)	17.9 (12)	10.0 (3)	50.0 (15)	33.3 (31)	41.0 (34)	36.1 (26)	43.2 (16)	23.8 (5)
SD	33.1 (40)	34.4 (32)	47.8 (32)	26.7 (8)	23.3 (7)	34.4 (32)	38.6 (32)	30.6 (22)	21.6 (8)	47.6 (10)
PD	8.3 (10)	20.4 (19)	26.9 (18)	50.0 (15)	6.7 (2)	20.4 (19)	6.0 (5)	20.8 (15)	13.5 (5)	19.0 (4)
Not evaluable	6.6 (8)	2.2 (2)	7.5 (5)	6.7 (2)	6.7 (2)	2.2 (2)	7.2 (6)	2.8 (2)	5.4 (2)	0.0 (0)
Objective response % (n) ^b	55.8 (63)	44.0 (40)	19.4 (12)	17.9 (5)	67.9 (19)	44.0 (40)	51.9 (40)	47.1 (33)	62.9 (22)	33.3 (7)
Clinical benefit % (n) ^b	91.2 (103)	79.1 (72)	71.0 (44)	46.4 (13)	92.9 (26)	79.1 (72)	93.5 (72)	78.6 (55)	85.7 (30)	81.0 (17)
Metastasis resection % (n)										
R0	6.6 (8)	7.5 (7)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.3 (1)	7.5 (7)	4.8 (4)	6.9 (5)	10.8 (4)	9.5 (2)
R1/R2	6.6 (8)	11.8 (11)	7.5 (5)	6.7 (2)	6.7 (2)	11.8 (11)	6.0 (5)	13.9 (10)	8.1 (3)	4.8 (1)
NR	86.8 (105)	80.6 (75)	91.0 (61)	93.3 (28)	90.0 (27)	80.6 (75)	89.2 (74)	79.2 (57)	81.1 (30)	85.7 (18)

Overall metastasis resection % (n)	13.2 (16)	19.4 (18)	9.0 (6)	6.7 (2)	10.0 (3)	19.4 (18)	10.8 (9)	20.8 (15)	18.9 (7)	14.3 (3)
---	-----------	-----------	---------	---------	----------	-----------	----------	-----------	----------	----------

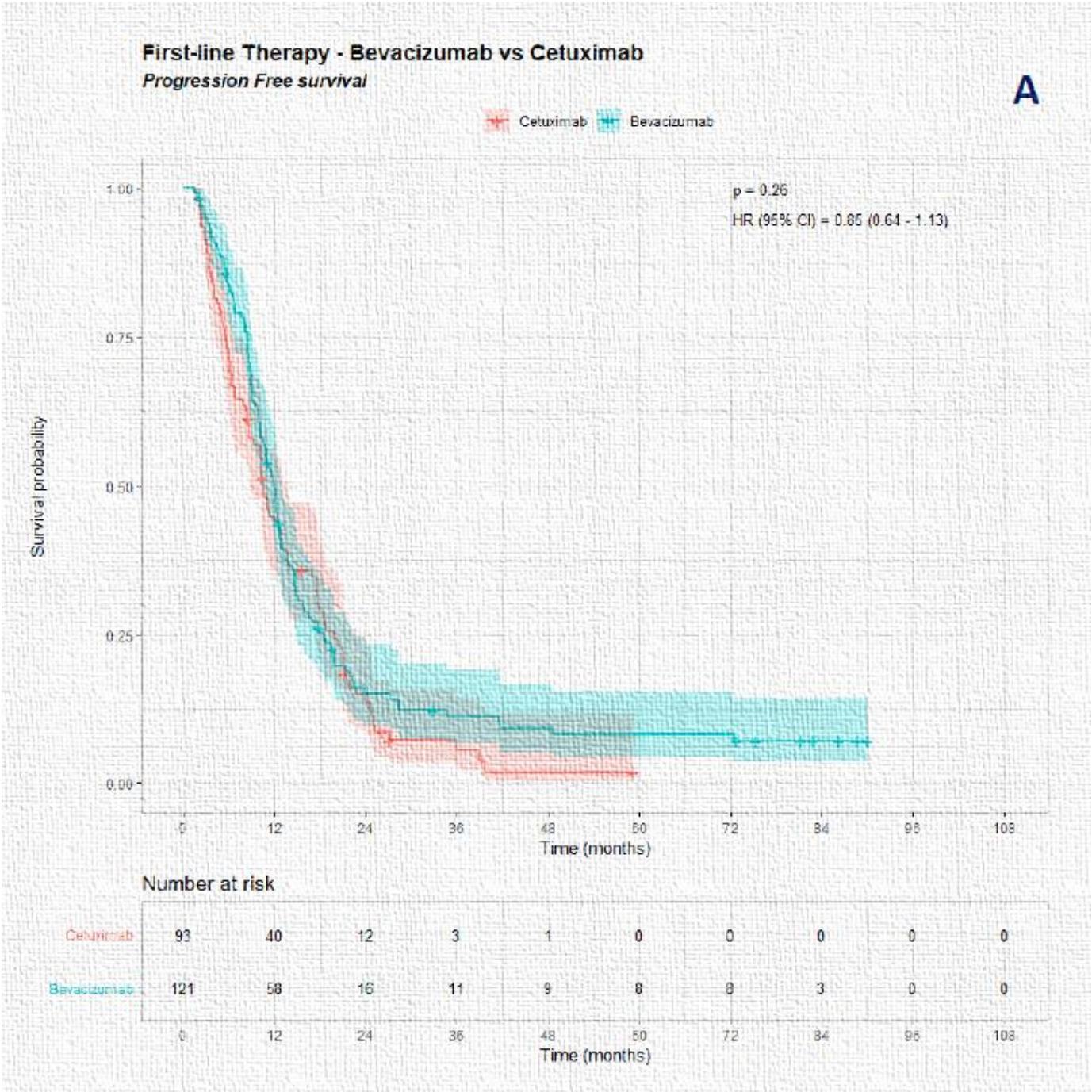
CR: complete response. PR: partial response. SD: stable disease. PD: progressive disease. NR: no resection reported. CI: confidence interval. WT: wild-type

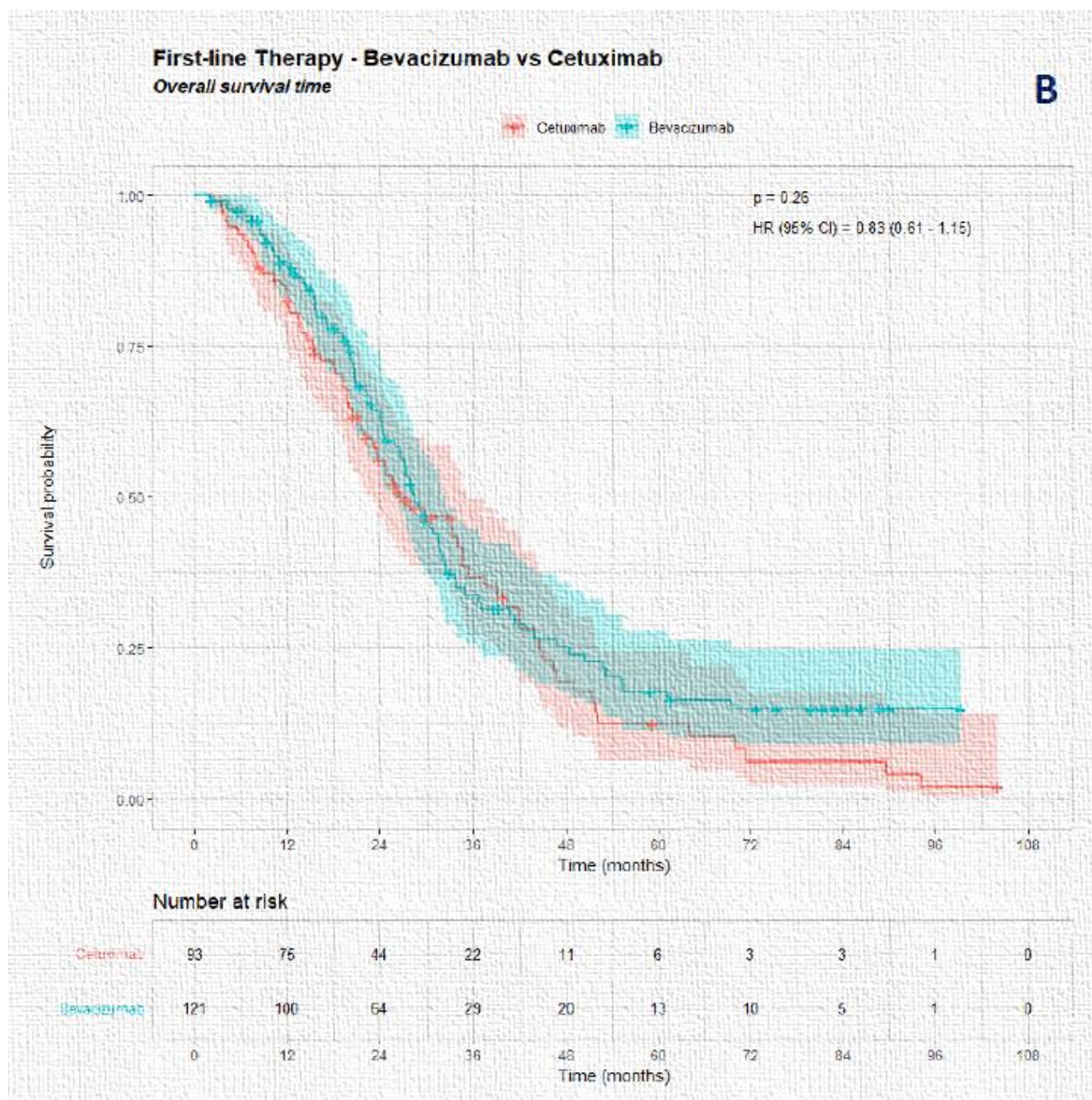
a – In months.

b – Only patients evaluable for response were included.

FIGURES

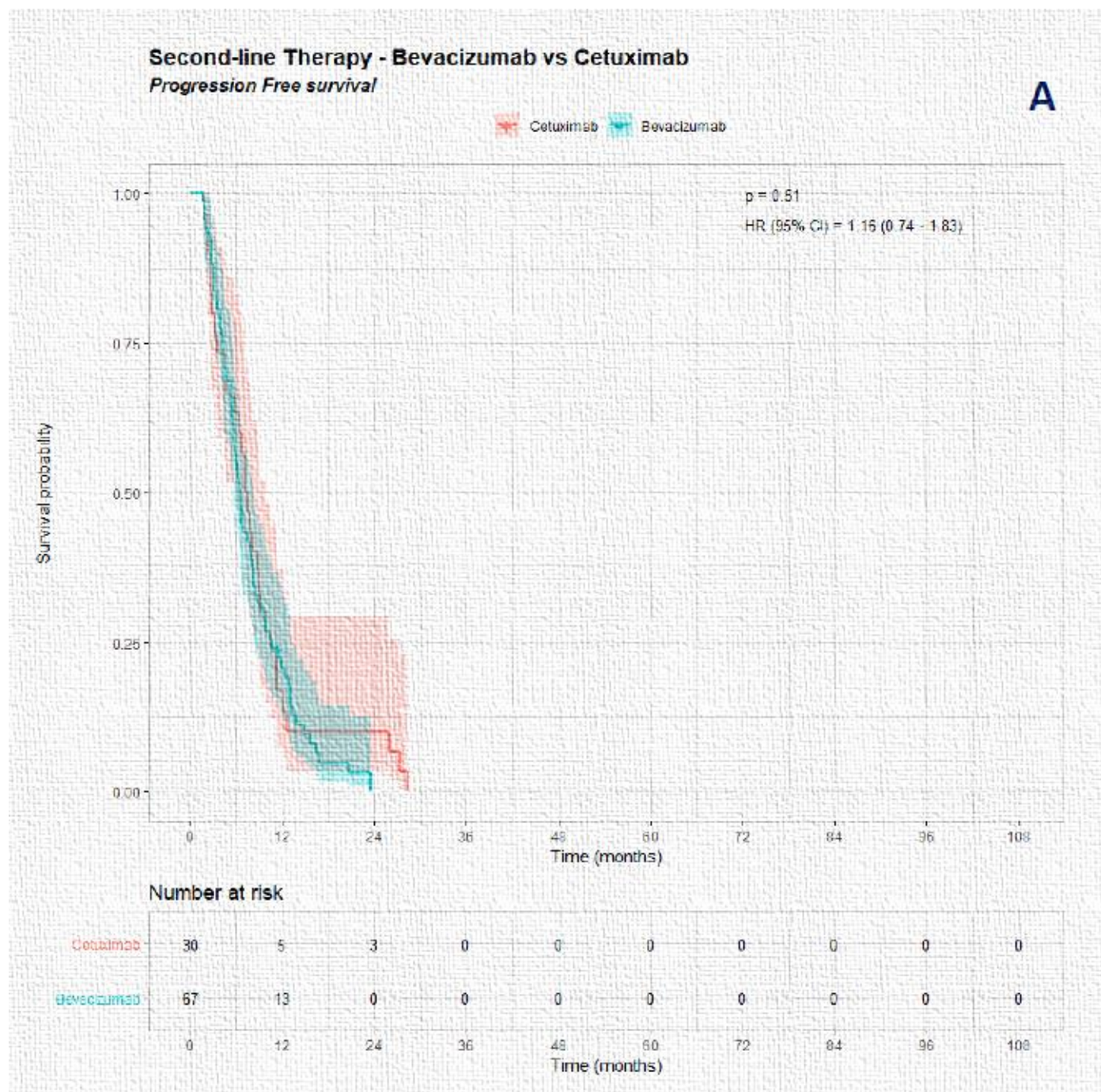
Figure 1 – Kaplan-Meier estimates of progression-free and overall survival of full first-line cohorts

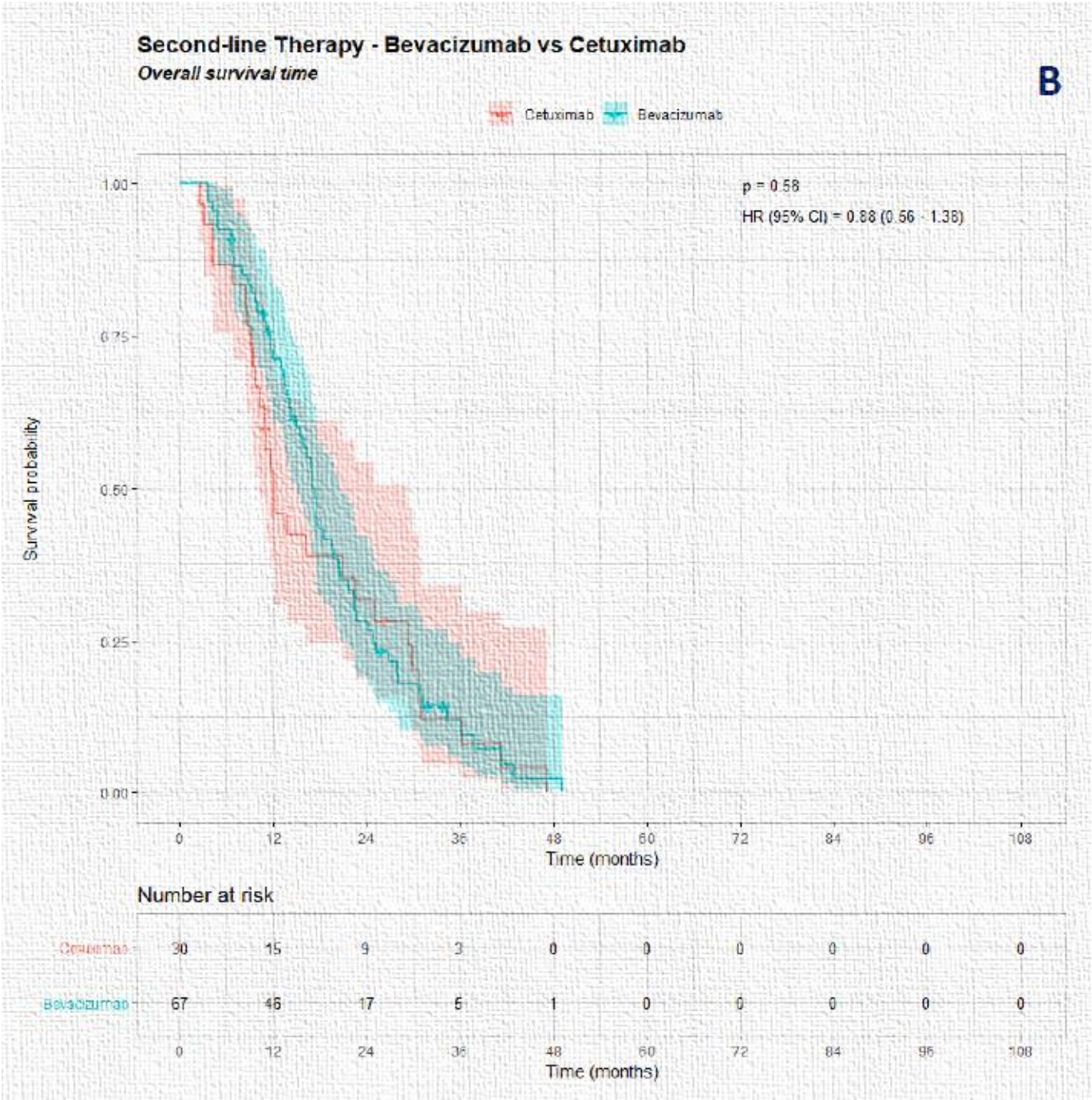




Progression-free (A) and overall survival (B) of the full first-line cohorts, according to treatment group. HR (Hazard Ratios) and 95%CI (95% Confidence Intervals) from the univariate model, p -values from the log-rank test.

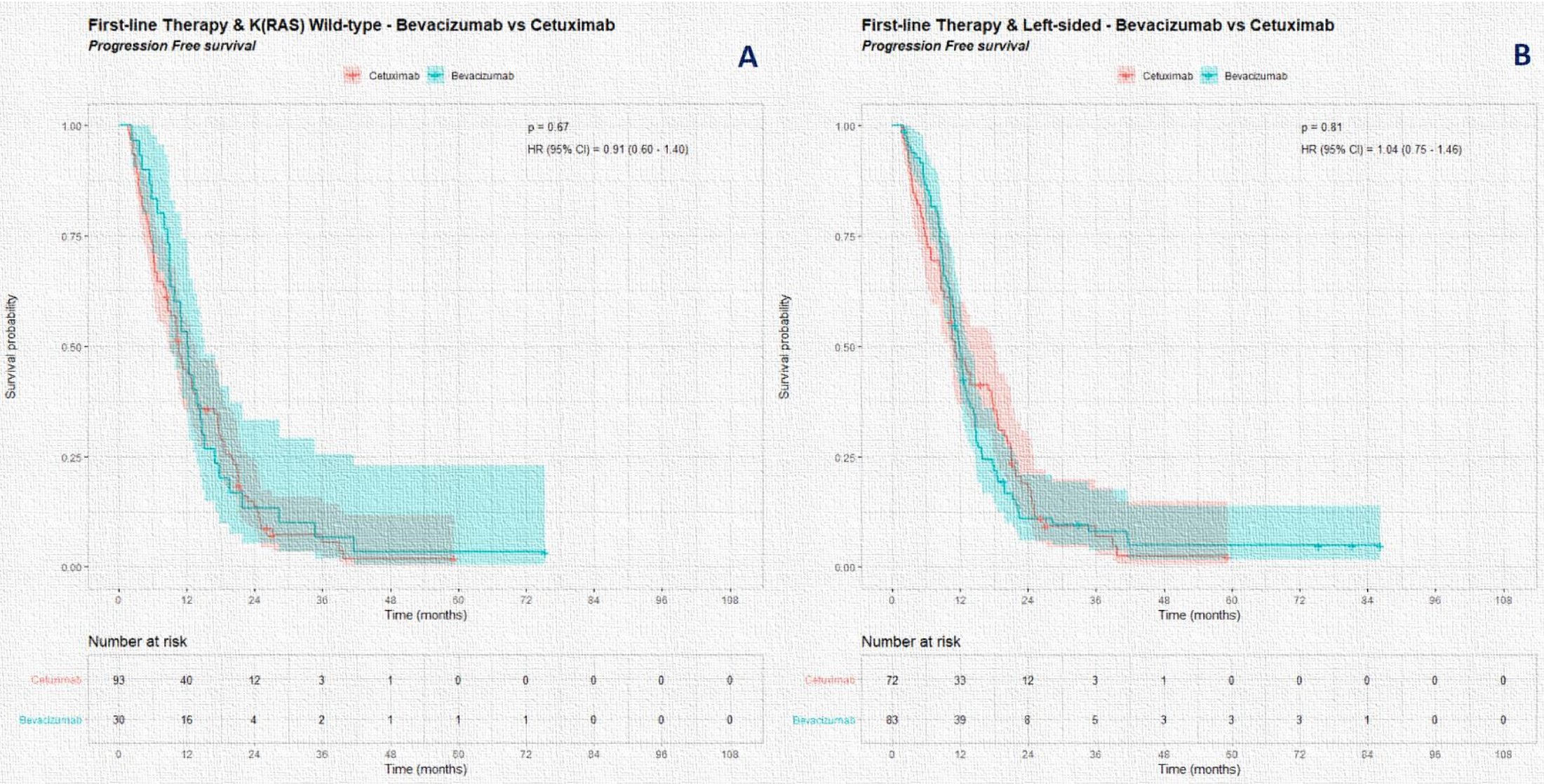
Figure 2 – Kaplan-Meier estimates of progression-free and overall survival of second-line cohorts

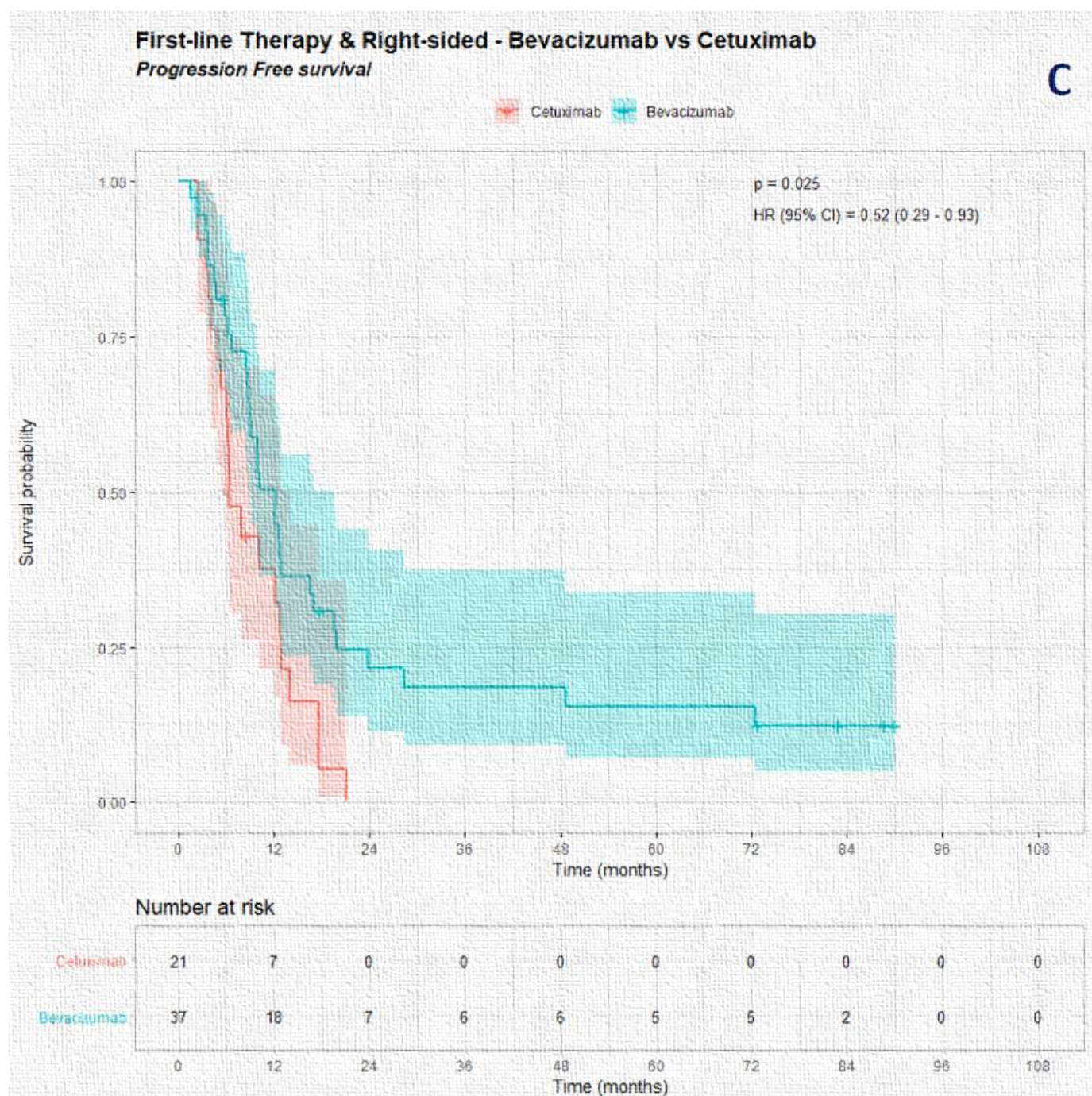




Progression-free (A) and overall survival (B) of the second-line cohorts, according to treatment group. HR (Hazard Ratios) and 95%CI (95% Confidence Intervals) from the univariate model, p -values from the log-rank test.

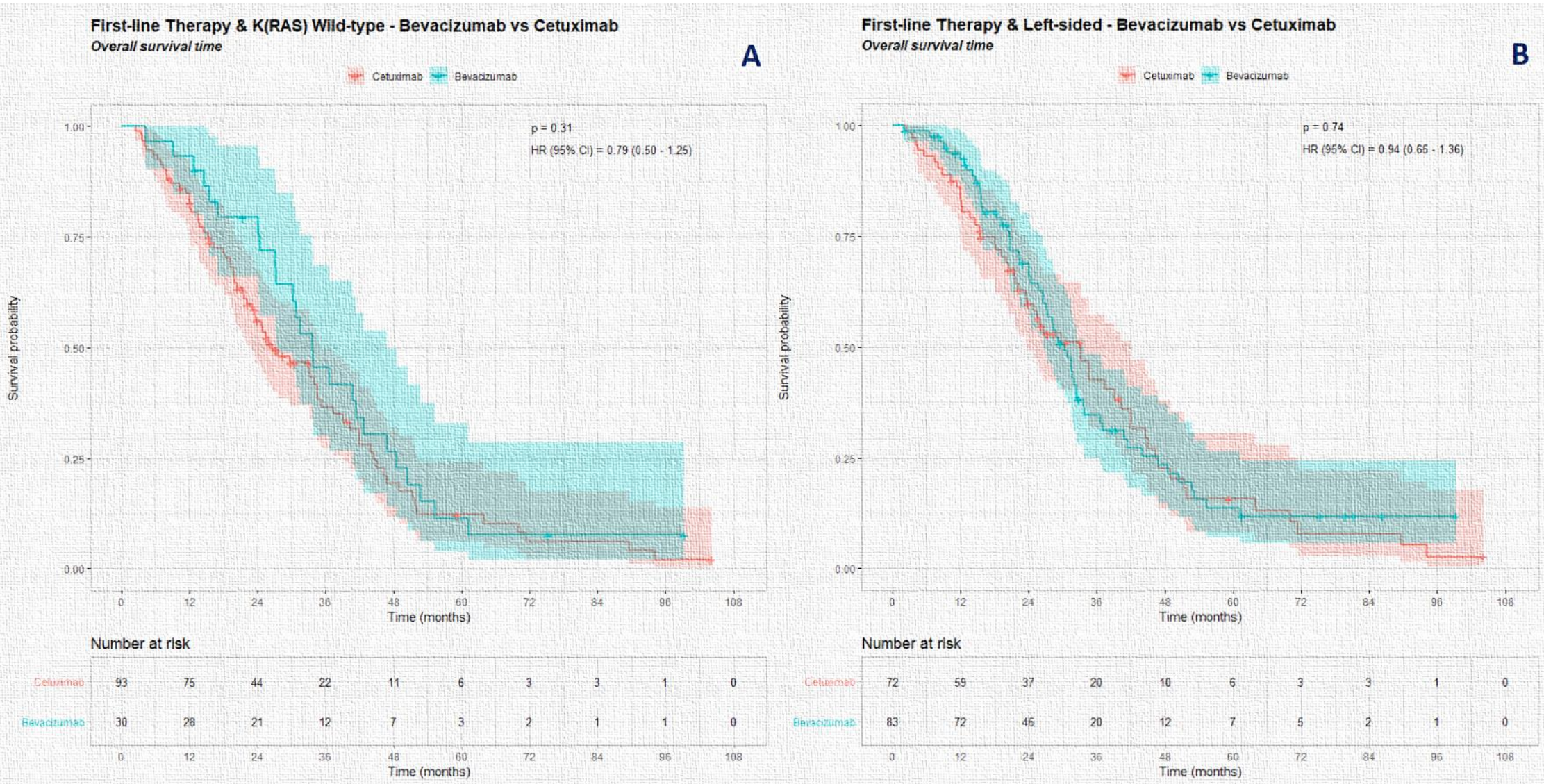
Figure 3 – Kaplan-Meier estimates of progression-free survival for subgroup analyses

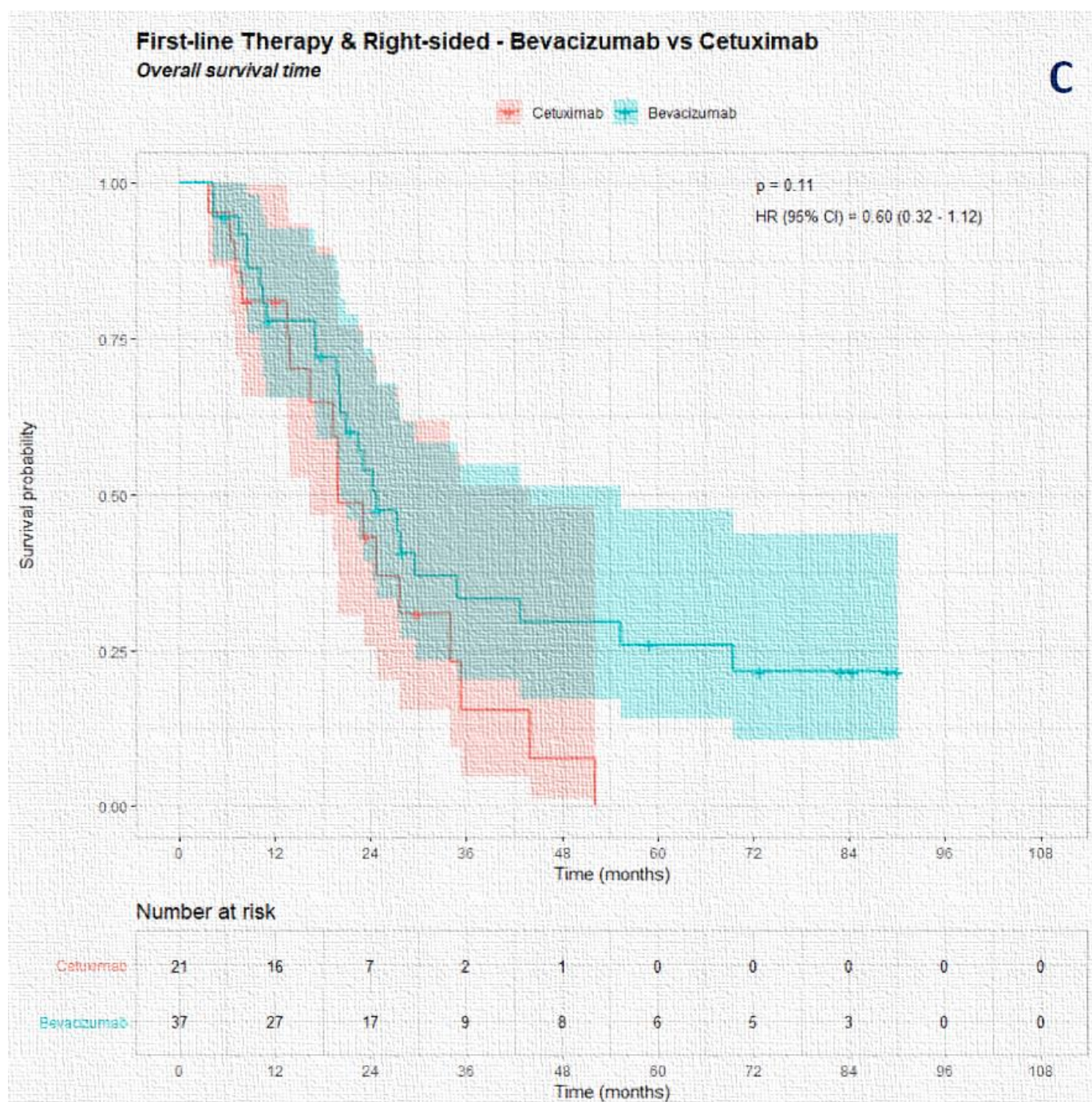




Progression-free survival, according to treatment cohort, of the first-line treatment subgroups: A) patients with KRAS or expanded RAS wild-type tumours, B) patients with left-sided primary tumour location and C) patients with right-sided primary tumour location. HR (Hazard Ratios) and 95%CI (95% Confidence Intervals) from the univariate and multivariate models, p -values from the log-rank test.

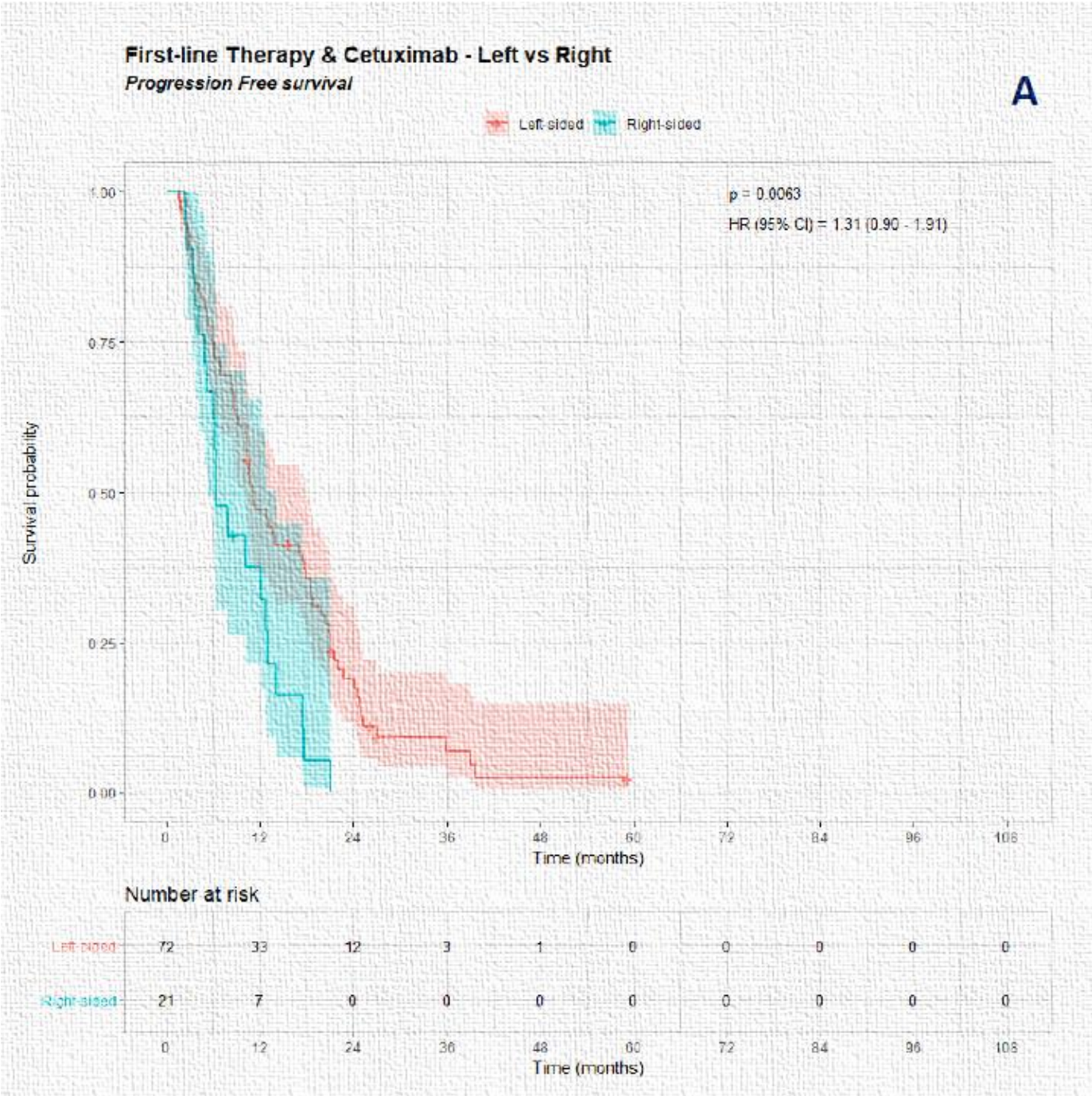
Figure 4 – Kaplan-Meier estimates of overall survival for subgroup analyses

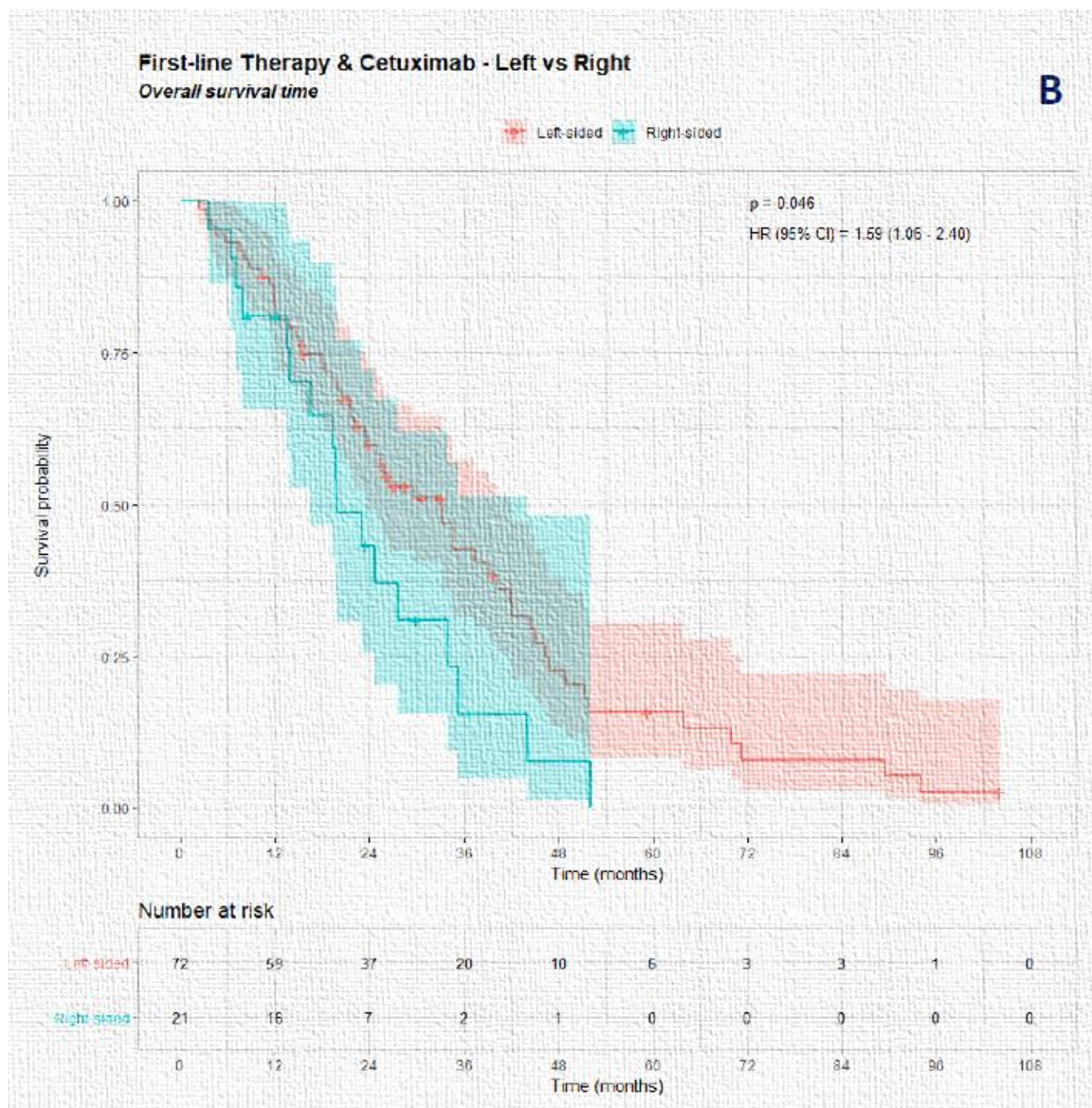




Overall survival, according to treatment cohort, of the first-line treatment subgroups: A) patients with KRAS or expanded RAS wild-type tumours, B) patients with left-sided primary tumour location and C) patients with right-sided primary tumour location. HR (Hazard Ratios) and 95%CI (95% Confidence Intervals) from the univariate and multivariate models, p -values from the log-rank test.

Figure 5 – Kaplan-Meier estimates of progression-free and overall survival of patients treated with cetuximab, according to tumour sidedness





Progression-free (A) and overall survival (B) of the patients treated with cetuximab as first-line therapy, according to the location of the primary tumour (left vs right side). HR (Hazard Ratios) and 95%CI (95% Confidence Intervals) from the multivariate model, p -values from the log-rank test.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

S1 – Descriptive Statistics for the complete sample, including categorical outcomes

Descriptive Statistics: Complete sample

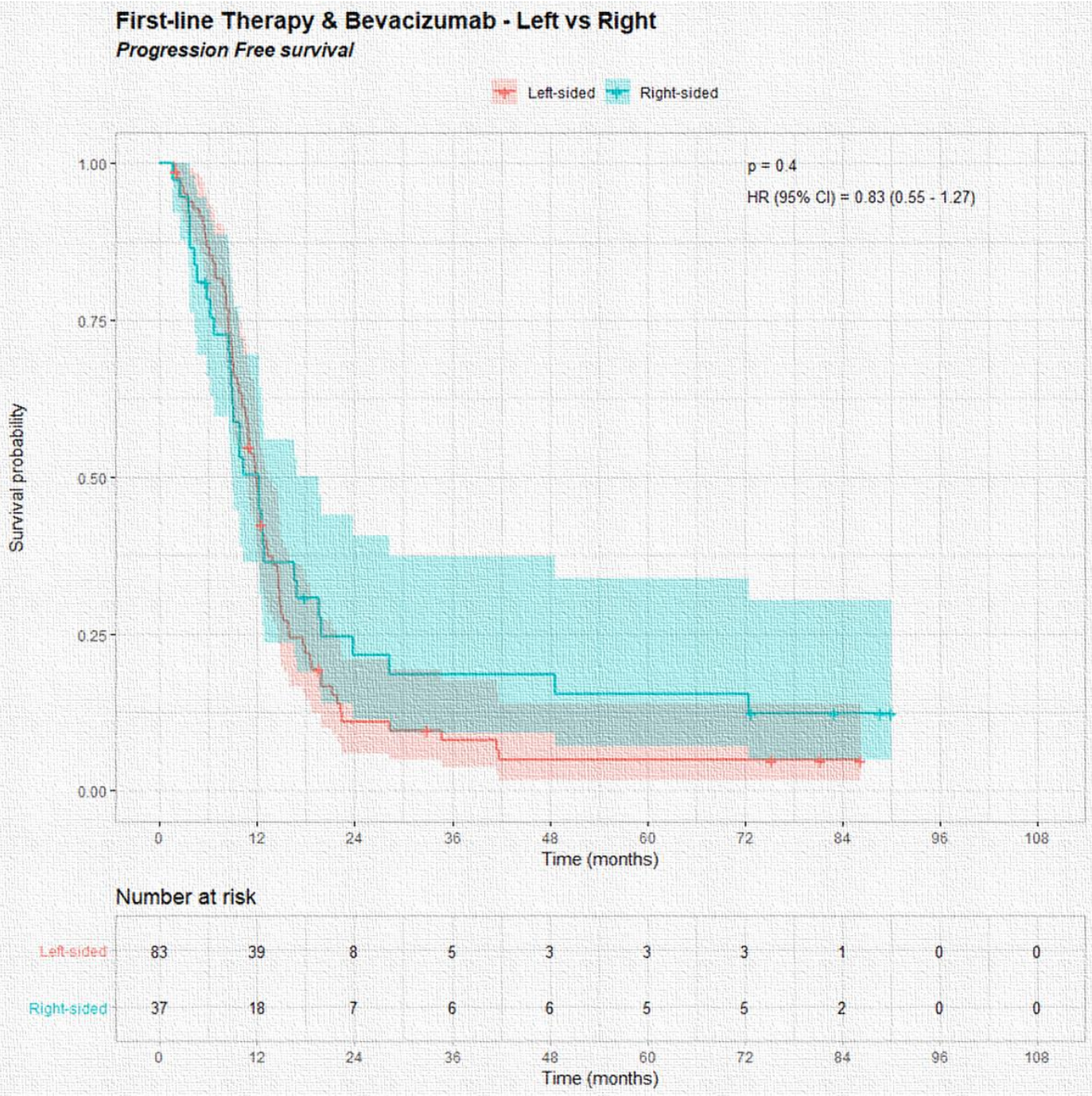
Continuous variables				Categorical variables							
ARM	B	C	Total	Variable	Category	B	C	Total	% B	% C	% Total
AGE.n	188	123	311	CHEMOTHERAPY	5-FU (de Gramont)	1	0	1	0,5%	0,0%	0,3%
AGE.missing	0	0	0	CHEMOTHERAPY	Capecitabine	2	0	2	1,1%	0,0%	0,6%
AGE.mean	61,4	63,2	62,1	CHEMOTHERAPY	CAPIRI	4	2	6	2,1%	1,6%	1,9%
AGE.sd	12,2	10,8	11,7	CHEMOTHERAPY	CAPOX	7	1	8	3,7%	0,8%	2,6%
BMI.n	188	123	311	CHEMOTHERAPY	FOLFIRI	104	99	203	55,3%	80,5%	65,3%
BMI.missing	0	0	0	CHEMOTHERAPY	FOLFOX	67	9	76	35,6%	7,3%	24,4%
BMI.mean	27,2	27,1	27,2	CHEMOTHERAPY	Irinotecan	3	11	14	1,6%	8,9%	4,5%
BMI.sd	7,0	6,0	6,6	CHEMOTHERAPY	None	0	1	1	0,0%	0,8%	0,3%
LDH.n	188	123	311	THERAPY.LINE	1	121	93	214	64,4%	75,6%	68,8%
LDH.missing	0	0	0	THERAPY.LINE	2	67	30	97	35,6%	24,4%	31,2%
LDH.mean	477,2	390,5	442,9	FIRST.LINE	Capecitabine1	5	2	7	2,7%	1,6%	2,3%
LDH.sd	517,6	218,9	426,9	FIRST.LINE	CAPIRI1	1	2	3	0,5%	1,6%	1,0%
CEA.n	188	123	311	FIRST.LINE	CAPOX1	2	2	4	1,1%	1,6%	1,3%
CEA.missing	0	0	0	FIRST.LINE	FOLFIRI1	46	12	58	24,5%	9,8%	18,6%
CEA.mean	223,1	150,9	194,5	FIRST.LINE	FOLFOX1	11	12	23	5,9%	9,8%	7,4%
CEA.sd	1134	496,1	935,0	FIRST.LINE	FOLFOXIRI	1	0	1	0,5%	0,0%	0,3%
OVERALL.TIME.n	188	123	311	FIRST.LINE	FOLFOXIRI	1	0	1	0,5%	0,0%	0,3%
OVERALL.TIME.missing	0	0	0	FIRST.LINE	N/A	121	93	214	64,4%	75,6%	68,8%
OVERALL.TIME.mean	781,1	765,1	774,8	GENDER	F	85	33	118	45,2%	26,8%	37,9%
OVERALL.TIME.sd	577,4	567,3	572,6	GENDER	M	103	90	193	54,8%	73,2%	62,1%

OVERALL.CENSORED.n	188	123	311	ECOG.PS	0	108	81	189	57,4%	65,9%	60,8%
OVERALL.CENSORED.missing	0	0	0	ECOG.PS	1	61	38	99	32,4%	30,9%	31,8%
OVERALL.CENSORED.mean	0,8	0,8	0,8	ECOG.PS	2	15	3	18	8,0%	2,4%	5,8%
OVERALL.CENSORED.sd	0,4	0,4	0,4	ECOG.PS	Missing	4	1	5	2,1%	0,8%	1,6%
PFS.TIME.n	188	123	311	BEST.RESPONSE	CR	12	11	23	6,4%	8,9%	7,4%
PFS.TIME.missing	0	0	0	BEST.RESPONSE	PD	28	34	62	14,9%	27,6%	19,9%
PFS.TIME.mean	422	364,8	399,4	BEST.RESPONSE	PR	63	34	97	33,5%	27,6%	31,2%
PFS.TIME.sd	490,5	287,1	422,3	BEST.RESPONSE	SD	72	40	112	38,3%	32,5%	36,0%
PFS.CENSORED.n	188	123	311	BEST.RESPONSE	Missing	13	4	17	6,9%	3,3%	5,5%
PFS.CENSORED.missing	0	0	0	METASTASECTOMY	NR	166	103	269	88,3%	83,7%	86,5%
PFS.CENSORED.mean	0,9	0,9	0,9	METASTASECTOMY	R0	9	7	16	4,8%	5,7%	5,1%
PFS.CENSORED.sd	0,3	0,2	0,3	METASTASECTOMY	R1/R2	13	13	26	6,9%	10,6%	8,4%
				KRAS.STATUS	KRAS wild-type	34	58	92	18,1%	47,2%	29,6%
				KRAS.STATUS	Mutated	128	0	128	68,1%	0,0%	41,2%
				KRAS.STATUS	RAS wild-type	15	65	80	8,0%	52,8%	25,7%
				KRAS.STATUS	Missing	11	0	11	5,9%	0,0%	3,5%
				KRAS.STATUS2	Mutated1	128	0	128	68,1%	0,0%	41,2%
				KRAS.STATUS2	wild-type	49	123	172	26,1%	100,0%	55,3%
				KRAS.STATUS2	Missing	11	0	11	5,9%	0,0%	3,5%
				FIRST.TUMOR.LOCATION	Left-sided	133	96	229	70,7%	78,0%	73,6%
				FIRST.TUMOR.LOCATION	Right-sided	54	26	80	28,7%	21,1%	25,7%
				FIRST.TUMOR.LOCATION	Missing	1	1	2	0,5%	0,8%	0,6%
				METASTATIC.LOCATION	Liver	43	37	80	22,9%	30,1%	25,7%
				METASTATIC.LOCATION	Lung	18	10	28	9,6%	8,1%	9,0%
				METASTATIC.LOCATION	Multiple locations	107	67	174	56,9%	54,5%	55,9%
				METASTATIC.LOCATION	Other location	20	8	28	10,6%	6,5%	9,0%
				METASTATIC.LOCATION	Missing	0	1	1	0,0%	0,8%	0,3%
				MGLASGOW	0	67	43	110	35,6%	35,0%	35,4%
				MGLASGOW	1	59	26	85	31,4%	21,1%	27,3%
				MGLASGOW	2	24	22	46	12,8%	17,9%	14,8%
				MGLASGOW	Missing	38	32	70	20,2%	26,0%	22,5%

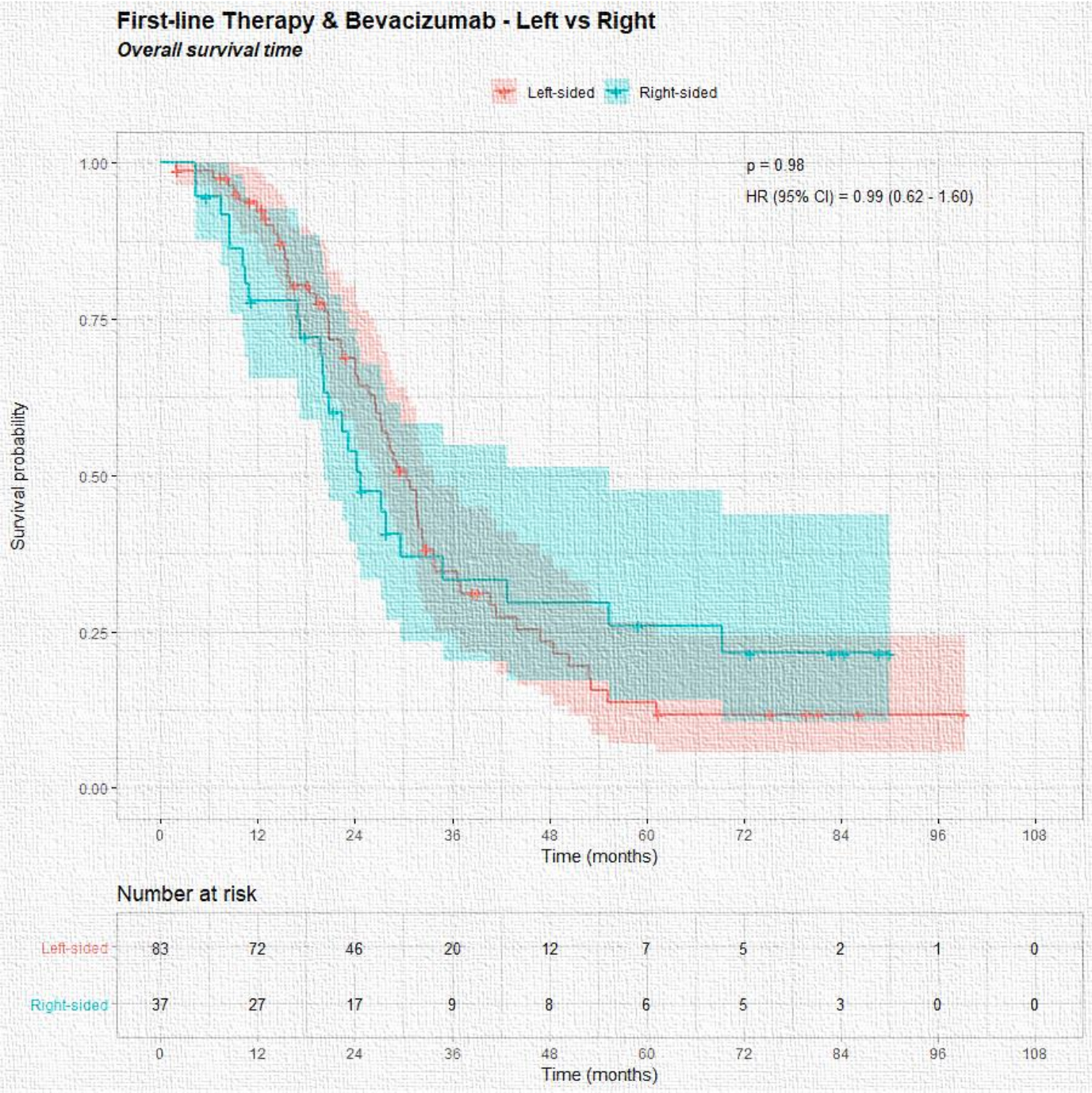
S2 – Variables included in the PFS and OS multivariate Cox models

Category	Overall Survival				Progression-free Survival			
	Beta	HR	CI95	pval	Beta	HR	CI95	pval
ECOG.PS1	0,5360	1,71	(1,09-2,69)	0,0207	-	-	-	-
ECOG.PS2	2,0118	7,48	(3,07-18,23)	<0,0001	-	-	-	-
METASTATIC.LOCATION.Lung	0,2223	1,25	(0,60-2,60)	0,5530	0,2275	1,26	(0,66-2,39)	0,4889
METASTATIC.LOCATION.Multiple_locations	0,7098	2,03	(1,25-3,31)	0,0042	0,7832	2,19	(1,46-3,29)	0,0002
METASTATIC.LOCATION.Other_location	-0,4309	0,65	(0,29-1,44)	0,2900	-0,4974	0,61	(0,31-1,19)	0,1441
MGLASGOW1	0,4385	1,55	(0,99-2,43)	0,0561	0,2163	1,24	(0,85-1,82)	0,2690
MGLASGOW2	0,8026	2,23	(1,36-3,67)	0,0016	0,8291	2,29	(1,44-3,64)	0,0004
LDH.cat2.High (>378 U/L)	0,4956	1,64	(1,11-2,43)	0,0135	-	-	-	-
CEA.cat2.High (>3 ng/ml)	0,4400	1,55	(0,97-2,49)	0,0679	0,3475	1,42	(0,93-2,15)	0,1013
PRIMARY.TUMOUR.LOCATION.Right-sided	0,4647	1,59	(1,06-2,40)	0,0263	0,2719	1,31	(0,90-1,91)	0,1575
ARMB.ref	-0,4700	0,62	(0,41-0,95)	0,0261	-0,0895	0,91	(0,65-1,29)	0,6129

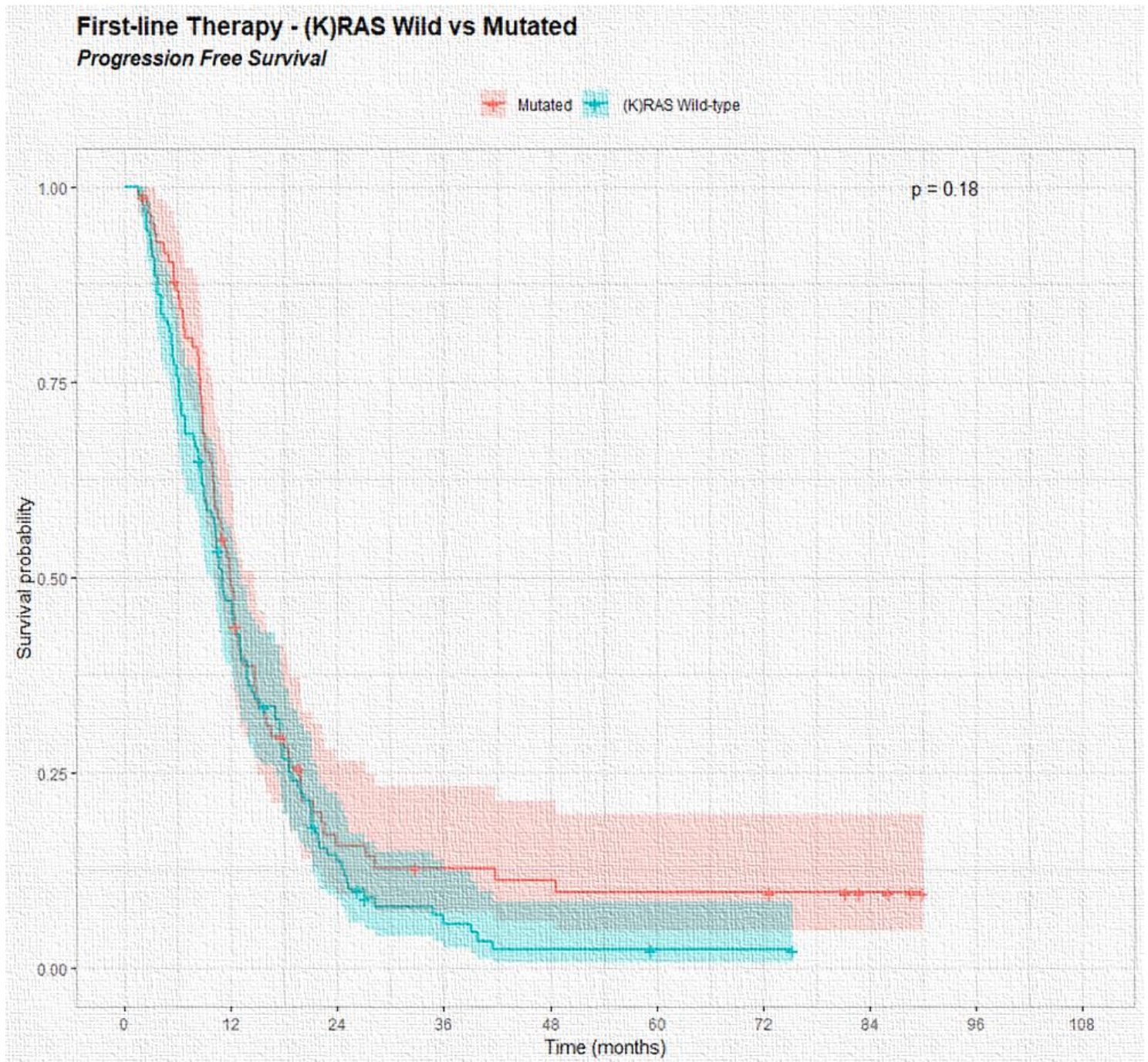
S3.1 – Influence of tumour location in the PFS of first-line treatment with bevacizumab



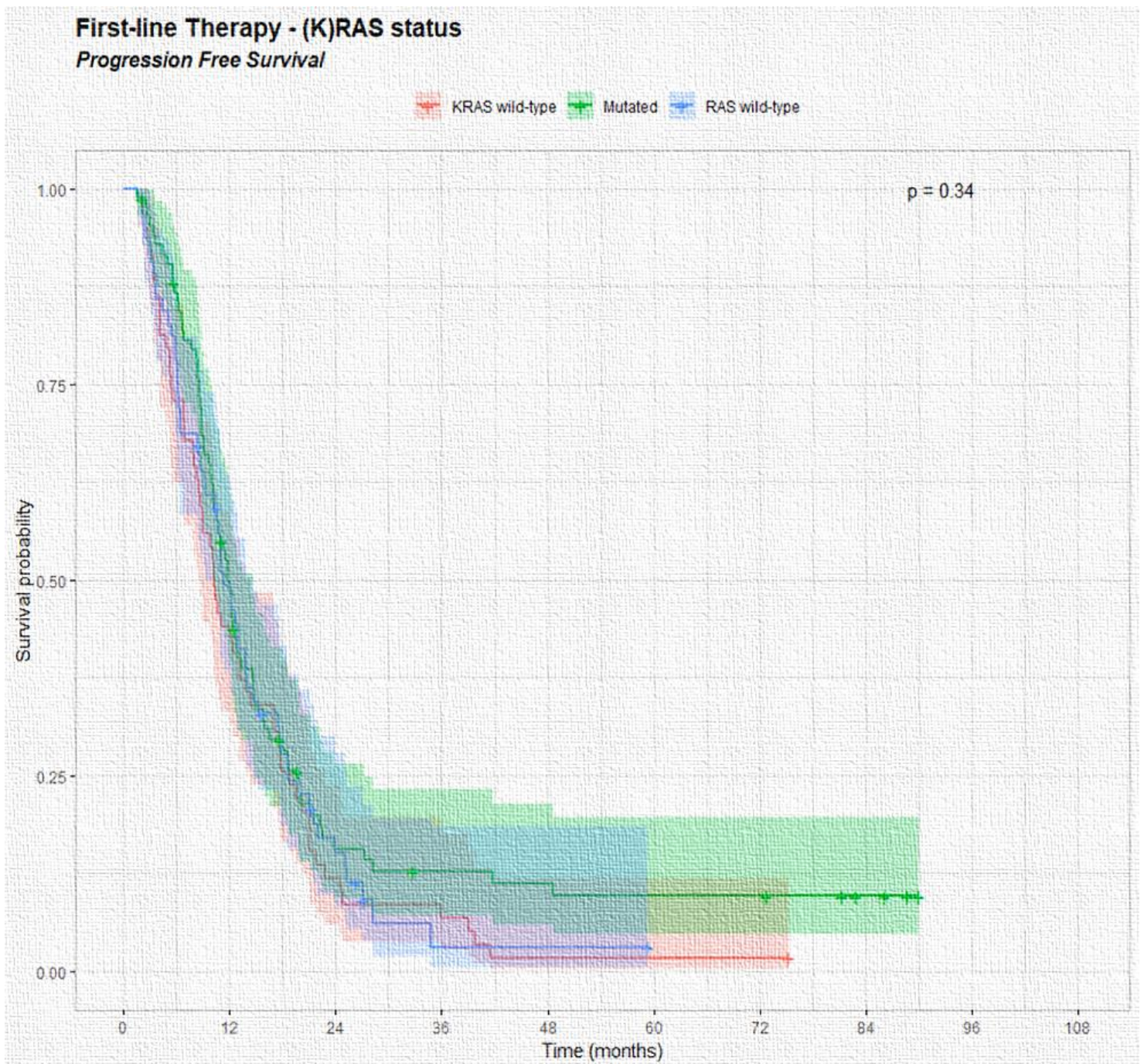
S3.2 – Influence of tumour location in the OS of first-line treatment with bevacizumab



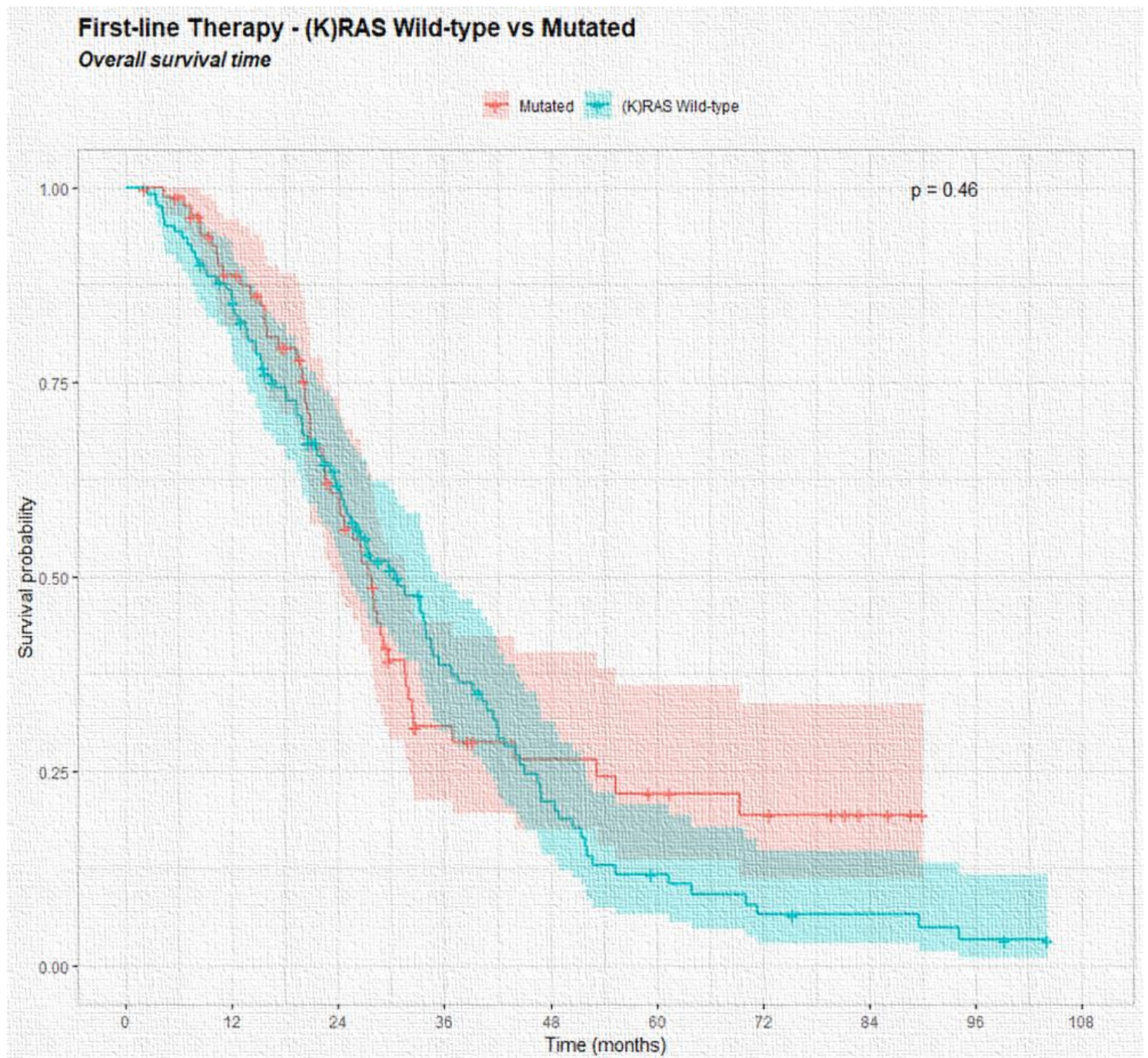
S4.1 – Influence of (K)RAS in PFS of the overall sample



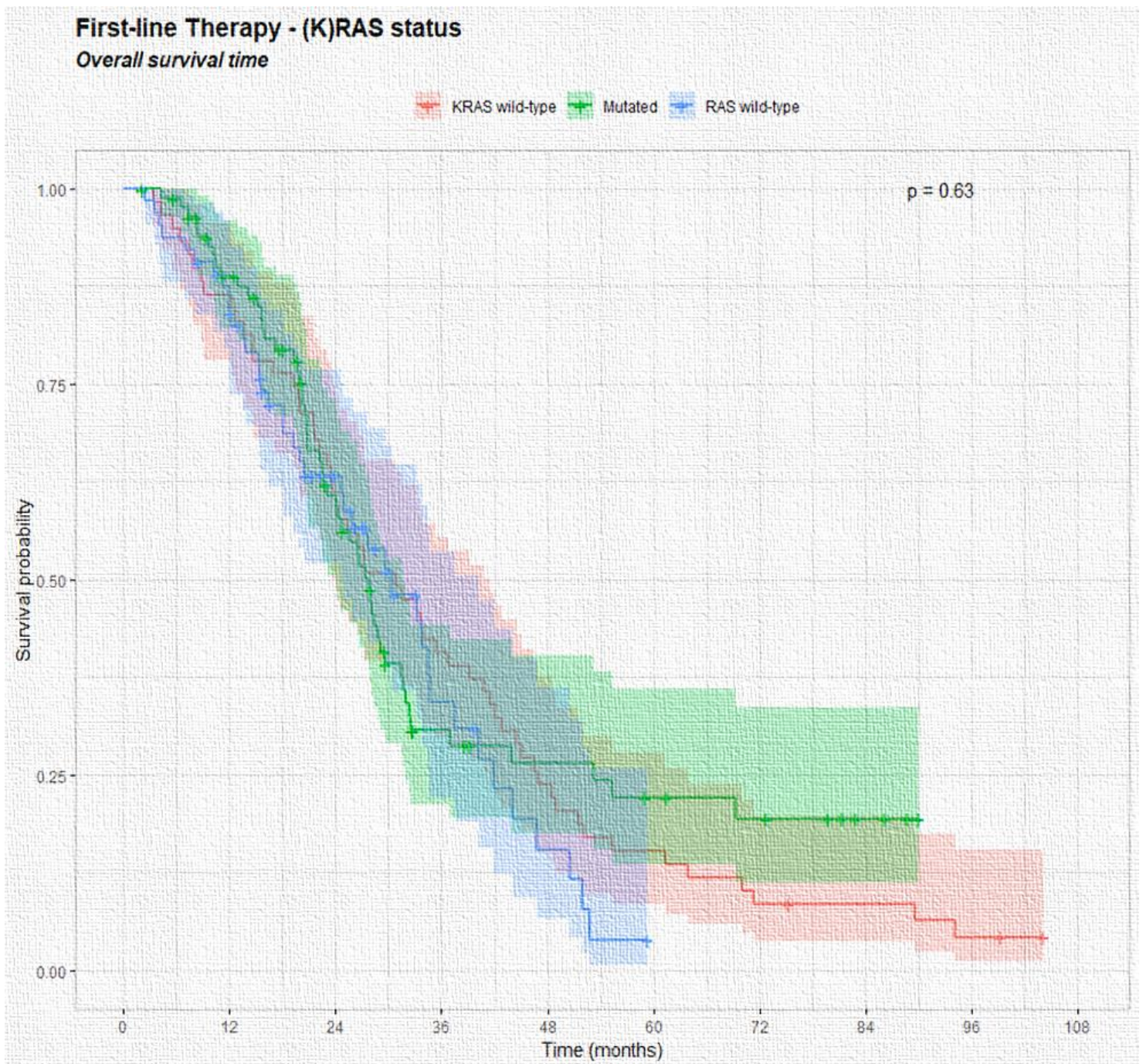
S4.2 – Influence of RAS or KRAS in PFS of the overall sample



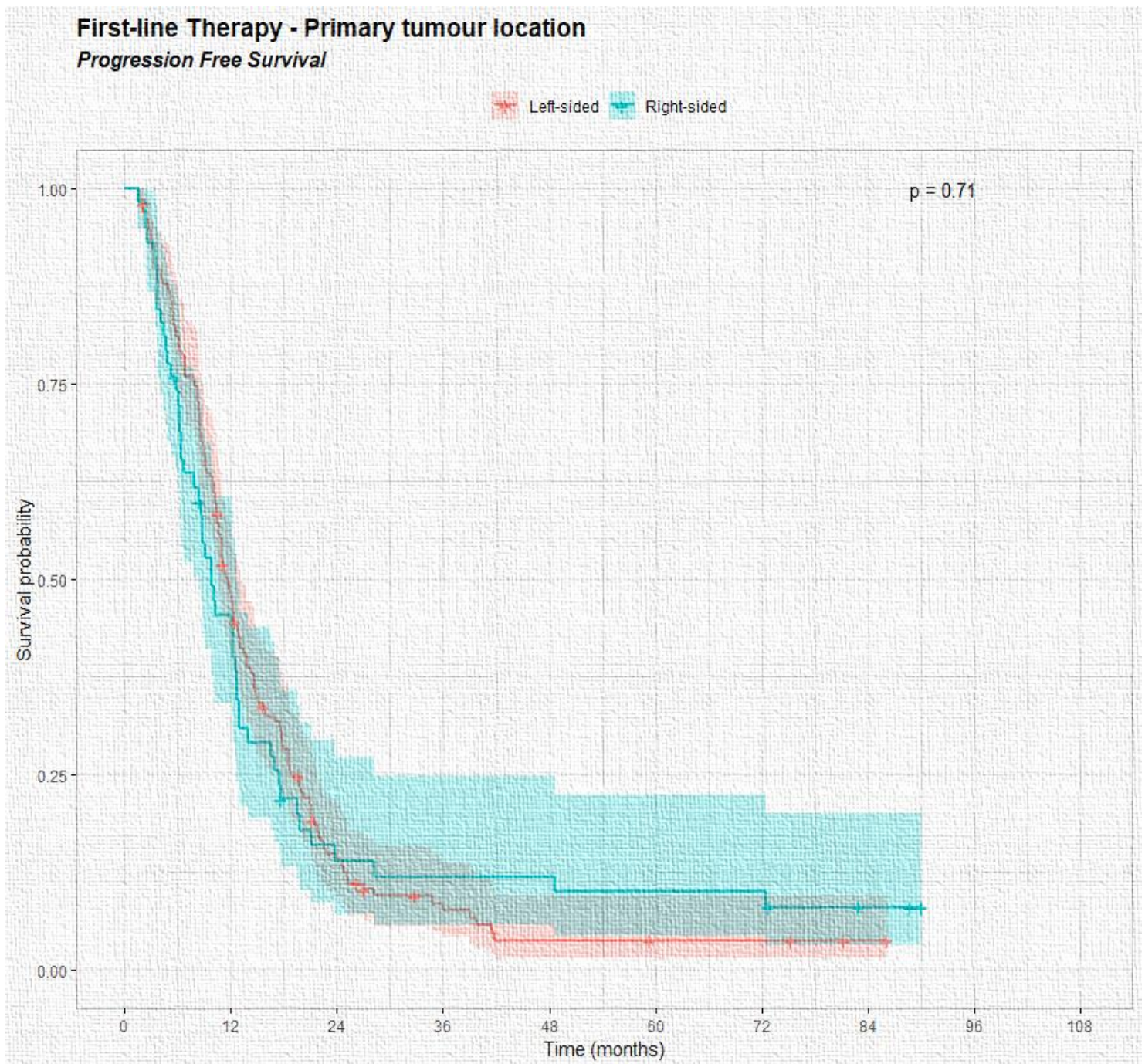
S4.3 – Influence of (K)RAS in OS of the overall sample



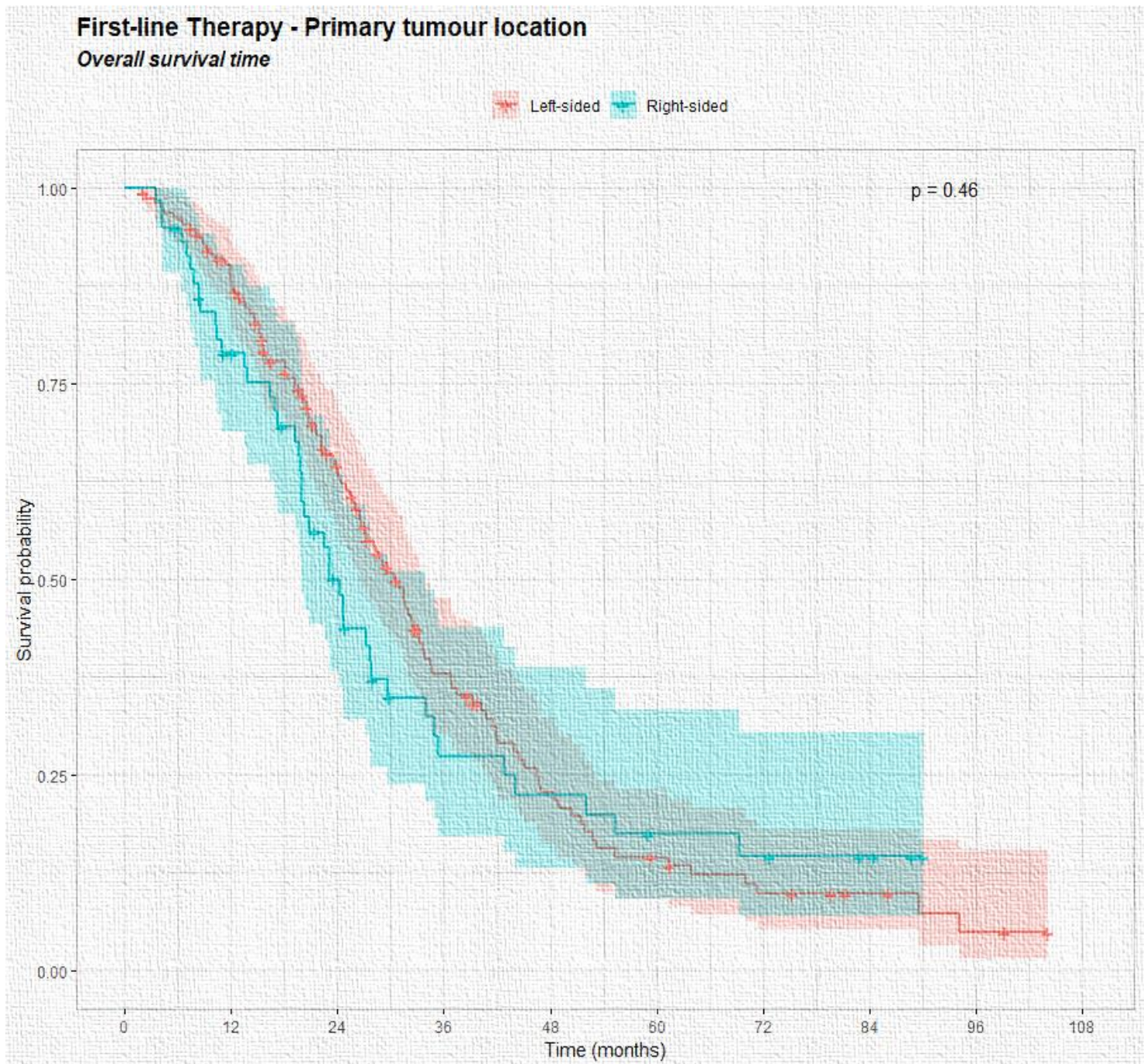
S4.4 – Influence of RAS or KRAS in OS of the overall sample



S5.1 – Influence of tumour sidedness in PFS of the overall sample



S5.2 – Influence of tumour sidedness in OS of the overall sample



CAPÍTULO 5

DISCUSSÃO GERAL

CAPÍTULO 5.1

EFFECTIVIDADE COMPARATIVA NA TERAPÊUTICA DO CANCRO

COLORRECTAL METASTIZADO: ENQUADRAMENTO DOS RESULTADOS

DA INVESTIGAÇÃO NO ALGORITMO TERAPÊUTICO DA PATOLOGIA

5.1.1. SÍNTESE E GERAÇÃO DE EVIDÊNCIA NA TERAPÊUTICA DO CANCRO COLORRECTAL METASTIZADO – CONTRIBUTOS DA INVESTIGAÇÃO REALIZADA

“All scientific work is incomplete... [and] liable to be upset or modified by advancing knowledge.” Sir Austin Bradford Hill (1965)

É inegável que vivemos numa era marcada por uma epidemia global de doenças não transmissíveis. Dentro deste grupo, as patologias do foro oncológico ocupam um lugar de enorme destaque, considerando a gigantesca carga de doença que transversalmente originam a uma escala global,^{1,2} e o facto de terem recentemente desalojado as doenças cardiovasculares como a causa de morte predominante na faixa de população entre os 35 e os 70 anos, em diversos países desenvolvidos.³

Face a este cenário, um investimento sem precedentes em inovadoras tecnologias de saúde destinadas à área da Oncologia / Hemato-Oncologia tem sido observado, e a sua tendência de crescimento, projectada a nível de recursos financeiros, tecnológicos e humanos, será ainda assinalável no decurso dos próximos anos.^{4,5} Aliada ao aumento do investimento e da produtividade relativa ao R&D (*Research & Development*), a pressão da Sociedade para a entrada célere no mercado de novas terapêuticas oncológicas é enorme, uma vez que está em causa o tratamento de condições clínicas altamente debilitantes e frequentemente letais para o ser humano. Esta pressão encontra-se na génese de um notável aumento, ao longo dos últimos anos, da quantidade de processos acelerados de revisão e aprovação de medicamentos por parte de autoridades regulamentares como a EMA e a FDA.^{4,5,6,7} No entanto, e como foi debatido no Capítulo 1, estes processos abreviados são indirectamente deletérios para a qualidade da evidência acerca da eficácia e segurança das novas terapêuticas existente aquando da sua entrada no mercado, dado o delicado equilíbrio entre a rapidez e eficiência da investigação clínica e a robustez da evidência que dela resulta, verificando-se um inevitável processo de *trade-off* entre ambas as características.^{6,7,8} Desta relação dicotómica, é exemplo paradigmático o recente caso da aprovação e posterior retirada do mercado, após um ensaio de Fase III negativo, do anticorpo anti-PDGFR α olaratumab, extremamente promissor para o tratamento do sarcoma dos tecidos moles.⁹

Adicionalmente, o aumento de custos associado à adopção das terapêuticas inovadoras é um desafio em crescendo para o financiamento dos sistemas de saúde. Esta situação motivou já a emergência de novas estratégias no âmbito da economia da saúde, como a recentemente proposta “farmacoeconomia intervencional”, cujo objectivo é contribuir activamente para a redução dos custos associados a uma determinada terapêutica, através da investigação de novos regimes alternativos e menos onerosos, tendo como premissa paralela a manutenção de uma eficácia clínica equivalente.¹⁰

À medida que a quantidade e diversidade de opções terapêuticas aumenta, aumenta também a complexidade e incerteza na hierarquização, através da construção de *guidelines* e recomendações, da selecção e *timing* de cada tratamento disponível para uma dada condição clínica. Em contrapartida, não obstante os desafios que se apresentam à qualidade e clareza da evidência científica que suporta a melhor decisão terapêutica, bem como à sustentabilidade dos sistemas de saúde, a aplicação generalizada das ferramentas metodológicas que sustentam a Investigação em Efectividade Comparativa (CER), conceito apresentado no capítulo inicial, surge como um elemento primordial na resposta a estas problemáticas. A ciência, com efeito, alimenta-se da dúvida e da incerteza existentes, pelo que as referidas metodologias, cuja utilização visa tanto a geração como a síntese de evidência, apresentam cada vez mais um elevado índice de aplicabilidade neste terreno.

Este é, efectivamente, um dos âmbitos fundamentais desta tese: com base na utilização criteriosa das ferramentas à disposição do investigador, e partindo de uma questão central – neste caso em torno da efectividade comparativa entre as terapêuticas antiangiogénica e anti-EGFR no cancro colorrectal metastizado (CCRm) –, produzir e sintetizar novos dados que permitam diminuir o grau de incerteza presente em *guidelines* específicas e, em última análise, na decisão terapêutica aplicável a um determinado contexto. Neste sentido, é essencial que seja efectuado um exercício de enquadramento dos resultados da investigação descrita ao longo dos **Capítulos 2, 3 e 4**, tomando como referência as mais recentes *guidelines* elaboradas sob a égide da ESMO (Sociedade Europeia de Oncologia Médica) para o tratamento do CCRm,¹¹ que datam de 2016, e considerando os mais relevantes resultados observados, apresentados de seguida na Tabela 1.

	Principais resultados / conclusões
Revisão Sistemática e Meta-Análise (Capítulo 2)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ A utilização do triplete de quimioterapia FOLFOXIRI como primeira-linha terapêutica em doentes com CCRm demonstrou eficácia superior aos dupletos FOLFOX ou FOLFIRI nos diversos <i>outcomes</i> analisados, nomeadamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução em 25% do risco de morte (OS); ○ Redução em 27% do risco de morte ou progressão da doença (PFS); ○ Duplicação da probabilidade de ser conseguida uma ressecção das metástases com intenção curativa (R0); ○ Probabilidade superior em 76% de ser obtida uma resposta tumoral completa (CR). ❖ A utilização do triplete de quimioterapia FOLFOXIRI foi associada a níveis de toxicidade superiores em relação aos dupletos FOLFOX ou FOLFIRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumento em 83% no número absoluto de eventos adversos de grau 3 ou superior (≥ 3) reportados; ○ O aumento da proporção de doentes com eventos adversos de grau ≥ 3 foi da ordem dos 25%, mas não se revelou estatisticamente significativo; ○ O principal aumento no que diz respeito à ocorrência de efeitos adversos específicos de grau ≥ 3 verificou-se a nível da diarreia, neutropenia e neurotoxicidade, apesar de esta última ter registado níveis equivalentes aos encontrados com o duplete FOLFOX.
Estudo de Coorte Patient-Reported Outcomes (Capítulo 3)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ A utilização de cetuximab em combinação com um <i>backbone</i> de quimioterapia evidenciou índices de tolerabilidade desfavoráveis, em relação à adição de bevacizumab ao backbone: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumento superior e progressivo na proporção de doentes que reportaram uma deterioração clinicamente significativa (≥ 10 pontos) dos índices globais de qualidade de vida (GHS) face à <i>baseline</i> (53,8% vs 18,2% às 6 semanas e 66,7% vs 12,5% às 12 semanas); ○ Incremento da sintomatologia reportada (mediana de valores) pelos doentes ao longo do <i>follow-up</i>, particularmente às 12 semanas (aumento de 6,0 pontos vs aumento de 1,7 pontos). ❖ As taxas de Overall Treatment Utility (<i>outcome</i> tempo-dependente que cruza deterioração na qualidade de vida com variáveis clínicas, como a suspensão de terapêutica por progressão ou toxicidade inaceitável) foram significativamente superiores em favor da utilização de bevacizumab (88,6% vs 49,0% às 6 semanas e 69,8% vs 19,1% às 12 semanas).

<p>Estudo de Coorte Efectividade Terapêutica (Capítulo 4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ A utilização de cetuximab em combinação com um <i>backbone</i> de quimioterapia evidenciou efectividade equivalente em relação à adição de bevacizumab ao backbone, nos seguintes contextos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Como primeira linha terapêutica, e em termos de ORR, PFS e OS, quer na totalidade dos doentes, quer nos subgrupos de doentes com (K)RAS <i>wild-type</i> e tumores localizados à esquerda, apesar da maior proporção de ressecções de metástases nos doentes tratados com cetuximab (19,4% vs 10,0% nos doentes (K)RAS <i>wild-type</i> e 20,8% vs 10,8% nos indivíduos com tumores localizados à esquerda); ○ Como segunda linha terapêutica após primeira linha sem utilização de anticorpos monoclonais, em todos os <i>outcomes</i> analisados. ❖ Em doentes com tumores localizados no cólon direito, a utilização de bevacizumab em primeira linha em combinação com um <i>backbone</i> de quimioterapia evidenciou superior efectividade em relação à adição de cetuximab ao backbone, considerando: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Outcomes</i> tempo-dependentes: PFS: HR=0,52; OS: HR=0,60; Taxa de sobrevida a 5 anos: >25% vs 0%; ○ Taxas de resposta: ORR: 62,9 % vs 33,3%; CR: 16,2% vs 9,5%; PR: 43,2% vs 23,8%).
--	---

Tabela 1 – Principais resultados e conclusões da investigação descrita ao longo dos Capítulos 2, 3 e 4.

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracilo + Oxaliplatina + Irinotecano; FOLFIRI: 5-Fluorouracilo + Irinotecano; FOLFOX: 5-Fluorouracilo + Oxaliplatina; OS: Sobrevida Global; PFS: Sobrevida Livre de Progressão; CR: Resposta Completa; PR: Resposta Parcial; ORR: Taxa de Resposta Global; GHS: *Global Health Status*; HR: *Hazard Ratio*.

As recomendações clínicas da ESMO baseiam-se num sistema de classificação da evidência e da robustez de recomendação específico, adaptado a partir de um método de classificação norte-americano (*Infectious Diseases Society of America – United States Public Health Service Grading System*), ¹¹ e que se encontra representado na Tabela 2. Apesar da existência de outros sistemas, tão ou mais adequados para a elaboração de *guidelines*, como a reconhecida metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), ^{12,13} optou-se pela manutenção do sistema de classificação abrangentemente utilizado pela ESMO, de forma a assegurar uma integração homogénea dos resultados encontrados ao longo da investigação.

Níveis de evidência e graus de recomendação (ESMO)	
Níveis de evidência	
<p>I. Evidência proveniente de um ou mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados, de grande dimensão amostral, e de qualidade metodológica apropriada (baixo potencial de viés), ou de uma meta-análise de ensaios clínicos adequadamente conduzidos, com ausência de heterogeneidade.</p> <p>II. Evidência traduzida de pequenos ensaios clínicos aleatorizados, ou de ensaios aleatorizados de grande dimensão, mas com suspeição de viés (fraca qualidade metodológica), ou de uma meta-análise destes últimos, ou ainda de uma meta-análise com significativa heterogeneidade.</p> <p>III. Evidência de estudos de coorte prospectivos.</p> <p>IV. Evidência de estudos de coorte retrospectivos ou de estudos caso-controlo.</p> <p>V. Evidência de estudos sem grupo comparador de controlo, estudos de caso, ou opiniões de peritos.</p>	
Graus de recomendação	
<p>A. Forte evidência de eficácia, com benefício clínico substancial. Fortemente recomendado.</p> <p>B. Forte ou moderada evidência de eficácia, mas com benefício clínico limitado. Geralmente recomendado.</p> <p>C. Evidência insuficiente de eficácia, ou o benefício não supera o risco das desvantagens (reações adversas, custos, ...). Opcional.</p> <p>D. Moderada evidência de ineficácia ou de risco de segurança. Geralmente não recomendado.</p> <p>E. Forte evidência de ineficácia ou de risco de segurança. Não recomendado, qualquer que seja a circunstância.</p>	

Tabela 2 – Níveis de evidência e graus de recomendação, de acordo com a classificação usada nas *guidelines* da ESMO ¹¹

Desta forma, poder-se-á inferir directamente acerca das considerações postuladas ao longo das vinte e uma recomendações específicas contidas nas referidas *guidelines*, sendo que algumas delas apresentam potencial para serem impactadas pelos resultados da investigação conduzida no âmbito da presente tese. Estas serão abordadas seguidamente, preservando a sua forma original, e a ordem pela qual surgem no documento, adicionado apenas de alguns elementos identificadores [a), b), c), i., ii., iii., e assim sucessivamente], de forma a facilitar a referência de secções no excerto.

Assim sendo, iniciar-se-á este exercício pela Recomendação 13, a primeira em que os resultados observados poderão ser aplicáveis:

“(…) Recommendation 13: Conversion therapy

- a) *In potentially resectable patients (if conversion is the goal), a regimen leading to high response rates and/or a large tumour size reduction (shrinkage) is recommended [II, A]*
- b) *There is uncertainty surrounding the best combination to use as only few trials have addressed this specifically:*
 - i. *In patients with RAS wild-type disease, a cytotoxic doublet plus an EGFR antibody seems to have the best benefit risk/ratio, although the combination of FOLFOXIRI plus bevacizumab may also be considered and, to a lesser extent, a cytotoxic doublet plus bevacizumab [II, A]*
 - ii. *In patients with RAS mutant disease: a cytotoxic doublet plus bevacizumab or FOLFOXIRI plus bevacizumab [II, A]*
- c) *Patients must be re-evaluated regularly in order to prevent the overtreatment of resectable patients as the maximal response is expected to be achieved after 12–16 weeks of therapy in most patients. (...)”*

Através da investigação efectuada no **Capítulo 2**, uma revisão sistemática que culminou numa meta-análise de dados obtidos a partir de 1732 doentes incluídos em 8 ensaios clínicos aleatorizados, foi possível demonstrar a superioridade do regime FOLFOXIRI sobre os dupletos a nível de eficácia, tanto na presença como na ausência de terapêutica dirigida ao VEGF. Em consonância com estes dados, e tendo em consideração os objectivos estratégicos da terapêutica de conversão em doentes oligometastáticos ou com lesões potencialmente ressecáveis após tratamento, poderá ser adequada a alteração do ponto ii. da alínea b) para o seguinte texto:

In patients with RAS mutant disease, FOLFOXIRI plus bevacizumab seems to have the best benefit/risk ratio and should be offered, and, to a lesser extent, a cytotoxic doublet plus bevacizumab can be considered [I, A].

Encontra-se também aqui reflectido um incremento do nível de evidência, de II para I, dado que os dados que suportam a recomendação provêm de uma meta-análise de baixa heterogeneidade no que diz respeito aos *outcomes* de eficácia. Paralelamente, importa ainda referir que, no caso concreto do ponto i. da alínea b), apesar de não serem sugeridas alterações nem no conteúdo, nem no nível de evidência, o incremento nas taxas de ressecção observadas no estudo CUBICC (**Capítulo 4**) com a utilização de

cetuximab em relação ao uso de bevacizumab, em doentes (K)RAS *wild-type*, parece suportar esta recomendação, não obstante a ausência de tradução das mesmas numa superioridade deste anticorpo a nível de PFS ou OS.

Adicionalmente, e ainda relativamente à alínea b) da Recomendação 13, esta deveria ser actualizada de forma a incluir uma menção à crescente evidência da perda de eficácia da terapêutica dirigida ao EGFR em doentes com tumores primários do cólon direito, na porção compreendida entre o cego e o final do segundo terço do cólon transversal. Esta evidência é suportada pelas diversas análises *post hoc* referidas ao longo do **Capítulo 4** e também pelos resultados observados no estudo CUBICC para este subgrupo de doentes, onde a inefectividade do cetuximab se revelou notória. Sugere-se assim a adição de um terceiro ponto (iii.) a esta alínea:

In patients with right-sided primary tumours (tumours located in the proximal colon from the caecum to a point approximately half to two-thirds of the way along the transverse colon) and RAS wild-type disease, the use of EGFR antibodies should be deterred, since bevacizumab (plus a cytotoxic doublet or FOLFOXIRI) seem to have the best benefit/risk ratio [IV, B]

O nível de evidência relativo a esta potencial nova recomendação apenas poderá ser de IV, dado que esta é baseada apenas em observações de estudos retrospectivos, tanto no que diz respeito ao CUBICC como no caso das análises *post hoc* de ensaios clínicos inicialmente conduzidos com outra finalidade. No entanto, e considerando que a evidência obtida nos diversos estudos é amplamente coerente, esta poderá ser categorizada com uma força de recomendação B, ou “normalmente recomendado”. De forma a melhor corroborar esta assunção, seria fundamental a futura condução de um estudo confirmatório, idealmente um ensaio clínico aleatorizado que apresente suficiente dimensão amostral e qualidade metodológica apropriada.

Prosseguindo, e de acordo com a Recomendação 18:

“(…) Recommendation 18: First-line systemic therapy combinations according to targeted agent used

- a) Biologicals (targeted agents) are indicated in the first-line treatment of most patients unless contraindicated [I, A]*
- b) The VEGF antibody bevacizumab should be used in combination with:*

- i. *The cytotoxic doublets FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI*
 - ii. *The cytotoxic triplet FOLFOXIRI in selected fit and motivated patients where cytoreduction (tumour shrinkage) is the goal—and potentially also in fit patients with tumour BRAF mutations [II, B]*
 - iii. *Fluoropyrimidine monotherapy in patients unable to tolerate aggressive treatment [I, B]*
- c) *EGFR antibodies should be used in combination with:*
- i. *FOLFOX/FOLFIRI [I, A]*
 - ii. *Capecitabine-based and bolus 5-FU based regimens should not be combined with EGFR antibodies [I, E] (...)*”

Neste caso, novamente com base nos resultados da meta-análise reportada no **Capítulo 2**, sugere-se uma revisão do nível de evidência / grau de recomendação relativos à menção, no ponto ii. da alínea b), da utilização de FOLFOXIRI. A revisão proposta consiste na alteração de II, B para I, A, face à elevada aplicabilidade dos dados observados às características da população de doentes abrangida por este ponto específico da recomendação.

Finalmente, o conteúdo da recomendação 20 (*“Second-line combinations with targeted agents”*), apesar de ter sido investigado no **Capítulo 4**, não será objecto de qualquer sugestão, dado que os resultados observados apontam para uma equivalência terapêutica entre os anticorpos direccionados ao EGFR e ao VEGF quando utilizados em segunda linha, o que não representa qualquer impacto na evidência que suporta a referida recomendação.

No que diz respeito à adição integral de novas recomendações, a evidência, anteriormente referida, relativa ao valor preditivo da localização do tumor primário na eficácia dos tratamentos com agentes biológicos, poderá originar a criação de uma nova secção, que se localizaria provavelmente entre as recomendações 4 (*“RAS testing”*) e 9 (*“Emerging technologies”*):

Recommendation X: patients with right-sided primary tumours

- *A right-sided primary tumour (a tumour located in the proximal colon from the caecum to a point approximately half to two-thirds of the way along the transverse*

colon) is a negative predictive marker for therapeutic choices involving EGFR antibody therapies in the metastatic disease setting [IV, B]

- *Primary tumour sidedness assessment should be carried out on all patients at the time of diagnosis of CRC [IV, B]*

- *Primary tumour sidedness should be evaluated before treatment of mCRC with the EGFR-targeted monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab, and carefully considered before treatment decision [IV, B]*

- *Bevacizumab efficacy and effectiveness appear to remain unaffected by the heterogeneity between primary tumours from different locations [IV, B]*

Relativamente à investigação que a abordou a qualidade de vida e *outcomes* reportados pelos doentes no decurso da terapêutica do CCRm (**Capítulo 3**), esta assumiu um carácter sobretudo exploratório e, dada a reduzida dimensão amostral da análise e a inexistência de outros estudos semelhantes que possibilitem o seu enquadramento, não será viável que origine a alteração do conteúdo ou a produção de uma nova recomendação. Adicionalmente, verifica-se que as presentes *guidelines* são parcas em referências à segurança e tolerabilidade das terapêuticas disponíveis, algo que constitui uma evidente limitação, e que deveria certamente ser objecto de revisão em versões futuras. Para isso será fulcral um maior investimento de recursos em estudos que abordem questões relacionadas com a qualidade de vida experienciada pelo doente oncológico, e a respectiva correlação com as alternativas terapêuticas existentes, o que é aplicável tanto para o caso desta neoplasia, como para vasta maioria das demais.

Para além das metodologias qualitativas de avaliação de evidência, e da sua estreita relação com a construção de *guidelines* e recomendações clínicas, existem algumas ferramentas, desenvolvidas especificamente para a área da Oncologia, que procuram quantificar a magnitude do valor clínico das terapêuticas oncológicas, comparativamente a um dado tratamento alternativo. Estas, contudo, não procuram examinar a qualidade da evidência disponível, pelo que a sua utilização deverá ter sempre em consideração este aspecto. Os mais paradigmáticos exemplos deste tipo de escalas foram desenvolvidos pelas duas mais proeminentes sociedades clínicas mundiais no campo da Oncologia Médica: a europeia ESMO, que promoveu a elaboração da escala *ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale*, actualmente na versão 1.1 (ESMO-MCBS v1.1), ¹⁴ e a norte-americana ASCO, responsável pelo desenvolvimento da

ferramenta *ASCO Value Framework Net Health Benefit score*, que se encontra na versão 2 (ASCO-NHB v2).¹⁵ Estas, apesar de poderem dar origem a estimativas de benefício clínico distintas, apresentam diversos paralelismos nas suas considerações, pelo que se podem considerar fundamentalmente convergentes.¹⁶ No entanto, devido às idiossincrasias específicas que apresentam, não será aqui feita nenhuma tentativa de cálculo de benefício clínico face aos resultados anteriormente descritos, mas sim uma apreciação destes resultados em função de factores de valoração consensuais, de modo a sustentar adequadamente as assunções efectuadas no âmbito da discussão das recomendações da ESMO.

A nível de actividade clínica, e conforme seria expectável, ambas as escalas atribuem valores máximos à comprovação de benefício quando quantificado sob a forma de sobrevida global, sendo a sobrevida livre de progressão o segundo parâmetro mais relevante. Adicionalmente, atribuem valoração extra sempre que é demonstrado um aumento nas taxas de OS a longo prazo, ou seja, na proporção de doentes que se mantêm vivos na “cauda” da curva de sobrevida, que corresponde aproximadamente ao dobro do tempo da mediana de OS.^{14,15} Desta forma, para os resultados observados no **Capítulo 2**, os doentes tratados com o triplete designado por FOLFOXIRI apresentaram um benefício na mediana de OS da ordem dos 25%, o que lhe confere vantagem, do ponto de vista da actividade clínica, sobre a utilização dos dupletos, mediante as duas escalas. No entanto, apenas um dos estudos incluídos na meta-análise reporta dados acerca da sobrevida a longo prazo (taxa de OS a 5 anos de 15% vs 8%, com vantagem para o triplete),¹⁷ e os estudos que combinam FOLFOXIRI com bevacizumab são demasiado recentes para poder apresentar estes dados, pelo que a referida valoração extra não poderá ser inequivocamente atribuída. No caso do **Capítulo 4**, onde são reportados dados de sobrevida relativos à comparação entre bevacizumab e cetuximab, estes parâmetros foram considerados equivalentes para a globalidade dos doentes. Contudo, no que diz respeito aos subgrupos de doentes tratados em primeira linha, verificou-se um benefício significativo na mediana da PFS em favor da utilização de bevacizumab no conjunto de indivíduos com tumores primários localizados à direita (HR=0,52, ou seja, redução em 48% do risco de progressão ou morte), parâmetro valorizado, segundo ambas as escalas, de forma hierarquicamente imediata em relação à OS. Não obstante, apesar de o HR calculado para a mediana da OS desta comparação

ter apresentado um valor numérico bastante interessante (0,60), não revelou significado estatístico, o que diminui a confiança na atribuição de vantagem clínica com base nestes dados. Apesar disso, o benefício na taxa de sobrevida a longo prazo obtido com bevacizumab foi evidente (>25% vs 0%, a 5 anos), pelo que, garantindo esta valoração adicional, a apreciação global de uma eventual vantagem na actividade clínica do bevacizumab face ao cetuximab, neste subgrupo de doentes, só poderá ser positiva.

No que diz respeito à quantificação dos efeitos adversos das terapêuticas em comparação, apenas foi analisado este tipo de dados no decurso da investigação descrita no **Capítulo 2**. Neste caso, a utilização do triplete de quimioterapia FOLFOXIRI foi associada a níveis de toxicidade superiores em relação aos dupletos. No entanto, a diferença entre as duas estratégias não foi tão pronunciada como o que seria potencialmente expectável, sobretudo face aos elevados índices de toxicidade dos próprios dupletos, particularmente nos estudos que envolviam a combinação de quimioterapia com terapêutica dirigida. Com efeito, o acréscimo na proporção de indivíduos com efeitos adversos (de grau 3 ou superior) foi menos marcado quando analisados apenas os ensaios clínicos nos quais foi adicionado bevacizumab a ambos os esquemas de quimioterapia em comparação, o que corresponde ao seu padrão de utilização actual. Desta forma, a valoração negativa atribuível a este parâmetro será, de acordo com ambas as escalas, ^{14,15} provavelmente insuficiente para antagonizar o efeito positivo obtido na componente de actividade clínica anteriormente analisada.

A terceira (e última) dimensão clínica comum às referidas escalas é avaliada de acordo com os dados de qualidade de vida e/ou *outcomes* reportados pelos doentes tratados com as terapêuticas em comparação. ^{14,15} Na revisão sistemática reportada no **Capítulo 2**, apesar de este ter sido um parâmetro escrutinado, não foram encontradas na literatura quaisquer referências analisáveis, pelo que não poderão ser tecidas considerações a este nível para a questão relacionada com a utilização de quimioterapia tripla face à dupla. Por outro lado, no caso da comparação entre bevacizumab e cetuximab, esta dimensão foi analisada através do estudo reportado no **Capítulo 3**. Nesta investigação, foi possível observar que a utilização de cetuximab, em combinação com um *backbone* de quimioterapia, evidenciou índices de tolerabilidade desfavoráveis, em relação à adição de bevacizumab a um esquema idêntico. No entanto, face à pequena dimensão amostral deste estudo, e à aparente equivalência terapêutica

verificada entre as duas estratégias para a maioria dos doentes estudados no **Capítulo 4**, estes resultados acabam por assumir, indirectamente, maior relevância para o subgrupo de doentes com tumores situados no cólon direito. Com efeito, esta aparente maior tolerabilidade dos regimes com bevacizumab, quando analisada em conjunto com o potencial benefício clínico anteriormente descrito para a utilização do fármaco neste subgrupo de doentes, permite afirmar com maior convicção que esta será a estratégia terapêutica mais vantajosa para os referidos doentes, apesar de a qualidade da evidência disponível não ser ainda a ideal.

Paralelamente à utilidade que os estudos observacionais possuem como uma das ferramentas tipificadas dos estudos de efectividade comparativa (que visam sobretudo aumentar a robustez da evidência comparativa disponível), uma aplicação fundamental dos mesmos prende-se também, como já foi abordado no primeiro capítulo, com a possibilidade de aferição da transposição da eficácia terapêutica, observada num contexto experimental, em efectividade em ambiente de prática clínica. O estudo observacional reportado no **Capítulo 4** serve também este propósito, sendo possível a comparação indirecta dos seus resultados com os que foram observados nos dois ensaios clínicos aleatorizados que investigaram questões terapêuticas idênticas, o FIRE-3 ^{18,19} e o CALGB-SWOG 80405, ^{20,21} já aqui amplamente referidos.

De uma forma geral, conforme se pode observar na Tabela 3, na página seguinte, existem bastantes similaridades entre os *outcomes* observados nos dois RCT e no estudo observacional CUBICC, não obstante alguma heterogeneidade dos próprios ensaios clínicos entre si. A semelhança é sobretudo visível no que diz respeito ao estudo aleatorizado de maior dimensão e com mais paralelismos ao nível do desenho, o norte-americano CALGB-SWOG 80405. Esta constatação poderá significar que, neste contexto, e numa primeira análise, a eficácia dos fármacos em ambiente experimental se assemelha globalmente à sua *performance* na prática clínica real, para uma população maioritariamente latina, como a que foi estudada no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte.

ESTUDO	BACKBONE DE QUIMIOTERAPIA	OS (mediana, meses, cetuximab versus bevacizumab)	PFS (mediana, meses, cetuximab versus bevacizumab)	ORR (% , cetuximab versus bevacizumab)
FIRE-3 (POPULAÇÃO KRAS WILD-TYPE, N=592)	FOLFIRI	28,7 vs 25,0 *	10,0 vs 10,3	62 vs 58
FIRE-3 (POPULAÇÃO RAS WILD-TYPE, N=400)	FOLFIRI	33,1 vs 25,0 *	10,3 vs 10,2	65,3 vs 58,7
CALGB-SWOG 80405 (POPULAÇÃO KRAS WILD-TYPE, N=1137)	FOLFIRI / FOLFOX	30,0 vs 29,0	10,5 vs 10,6	59,6 vs 55,2
CALGB-SWOG 80405 (POPULAÇÃO RAS WILD-TYPE, N=526)	FOLFIRI / FOLFOX	32,0 vs 31,2	11,2 vs 11,0	69 vs 54
CUBICC (POPULAÇÃO (K)RAS WILD-TYPE, N=123)	FOLFIRI / FOLFOX (90%) CAPIRI / CAPOX (10%, apenas no braço do bevacizumab)	26,5 vs 33,6	10,6 vs 12,2	44,0 vs 67,9

* Diferença com significado estatístico

Tabela 3 – Resumo dos principais *outcomes* observados nos ensaios clínicos aleatorizados ^{18,19,20,21} que compararam cetuximab e bevacizumab para o tratamento inicial do CCRm não ressecável e respectivo paralelismo com o estudo CUBICC. FOLFIRI: 5-Fluorouracilo + Irinotecano; FOLFOX: 5-Fluorouracilo + Oxaliplatina; OS: Sobrevida Global; PFS: Sobrevida Livre de Progressão; ORR: Taxa de Resposta Global.

Algumas disparidades relativas ao contexto dos estudos e aos seus resultados merecem, contudo, uma abordagem mais detalhada. Primeiramente, e para além das questões relativas à aleatorização e à qualidade dos dados, já discutidas no quarto capítulo, os diversos critérios de inclusão e exclusão aplicados no recrutamento para ambos os RCT ^{18,20} podem considerar-se significativamente mais rígidos e restritivos, quando comparados com os que foram definidos para o estudo CUBICC. Desta forma, e apesar do reconhecido impacto que uma população menos seleccionada poderá ter na validade interna de um estudo, pode inferir-se que o estudo observacional conduzido no âmbito desta tese apresentou a vantagem de ter incidido sobre indivíduos mais

representativos da prática clínica convencional, pelo que a sua validade externa sai beneficiada. Esta característica fica, aliás, patente, ao analisar a idade dos doentes incluídos no estudo CALGB-SWOG 80405,²⁰ cuja mediana, sendo inferior a 60 anos, é por isso menos representativa do doente de CCRm comum, o que reflecte uma problemática já amplamente identificada acerca da predominância de populações mais jovens em ensaios clínicos.²² Em contrapartida, e considerando que este foi o estudo que mais semelhanças apresentou a nível de resultados com o CUBICC, este facto acaba por contribuir para que se possa afirmar que o desfasamento entre a eficácia e a efectividade das terapêuticas analisada será, porventura, reduzido, dado que os *outcomes* obtidos para a população mais seleccionada do CALGB-SWOG 80405 foram semelhantes aos de doentes com maior representatividade clínica.

Em segundo lugar, os valores das medianas da PFS e OS observados no CUBICC para a coorte de tratamento com bevacizumab em primeira linha, quando analisados apenas os doentes sem mutações KRAS / RAS, são um pouco superiores aos obtidos nos dois RCT, particularmente no FIRE-3 (Tabela 3). Esta circunstância, já analisada na discussão do **Capítulo 4**, terá a ver com uma multiplicidade de factores: menor rigor nas avaliações de progressão de doença por motivos logísticos, o que poderá causar uma extensão na PFS; menor dimensão amostral, originando estimativas mais voláteis; ou variabilidade nos tratamentos após a primeira progressão. Tratando-se de um estudo não aleatorizado, não se poderá também excluir a influência de um potencial viés de selecção ou de factores de confundimento não quantificados no decurso do estudo CUBICC. Paralelamente, os *outcomes* obtidos nos doentes tratados no “mundo real” com bevacizumab permitem ainda concluir que a actividade clínica expectável do fármaco se mantém quando este é usado neste contexto, o que contribui de forma positiva para a confiança na sua utilização.

Por outro lado, alguns *outcomes* observados no estudo CUBICC para os doentes tratados em primeira linha com cetuximab parecem ficar um pouco aquém dos obtidos em ambiente experimental, nomeadamente a taxa de resposta global e, em certa medida, a OS (Tabela 3). As diferenças a nível de sobrevida, menos evidentes, poderão ser explicadas através da mesma argumentação acima referida para o caso do bevacizumab, apesar de ser difícil de conceber a existência de um viés de selecção, dado que a elegibilidade desta população para a terapêutica anti-EGFR foi sobretudo

condicionada por marcadores farmacogenéticos. Contudo, a consideravelmente menor ORR verificada em contexto de utilização na prática clínica, que é numericamente inferior em 15 a 20% (44,0% vs 59,6 a 65,3%) face aos resultados experimentais (mesmo quando a comparação é feita com populações apenas KRAS *wild-type*), revela-se um pouco mais intrigante. Um potencial factor com influência negativa na *performance* do cetuximab poderá ser, eventualmente, o facto de a população do CUBICC não ter sido seleccionada, como já referido, através de critérios de inclusão e exclusão tão rígidos como os usados no FIRE-3 e no CALGB-SWOG 80405. Como resultado, a população analisada no estudo observacional, além de mais envelhecida (em relação à do CALGB-SWOG 80405), será certamente mais propensa à prevalência de múltiplas comorbilidades, o que poderá condicionar a efectividade do fármaco. No entanto, este potencial efeito deletério não se observou no braço do bevacizumab, pelo que é provável que outros factores constituam também parte integrante da equação.

Uma hipótese adicional, e possivelmente complementar, poderá estar relacionada com a tolerabilidade ao tratamento com estes anticorpos. Na investigação reportada no **Capítulo 3** (*Patient-Reported Outcomes*), a percentagem de doentes que, após iniciarem o *follow-up*, descontinuaram o tratamento em estudo devido a toxicidade intolerável, foi de 26,7% no braço do cetuximab e de 8,7% no braço do bevacizumab, ao longo das relativamente curtas 12 semanas de seguimento. Por seu lado, os investigadores do FIRE-3 reportaram 15% de descontinuações por toxicidade em doentes tratados com cetuximab e 11% com bevacizumab,¹⁸ enquanto que no CALGB-SWOG 80405 estas foram de 20,9% (cetuximab) e 25,2% (bevacizumab),²⁰ mas a proporção encontrada nos dois ensaios clínicos refere-se a todo o longo período de *follow-up*. A comparação que pode aqui ser estabelecida permitirá antever que, em ambiente de prática clínica convencional, numa população potencialmente mais debilitada do que a experimental, e também possivelmente menos motivada a suportar efeitos adversos com impacto na sua qualidade de vida, as taxas de *drop-out* possam ser superiores às observadas em condições experimentais. Este fenómeno é sobretudo notório para o cetuximab, que apresentou taxas de descontinuação três vezes superiores às do bevacizumab (26,7% vs 8,7%), o que poderá ser explicado pelas muito frequentes e impactantes reacções cutâneas associadas à sua administração. Ora, considerando o reconhecido valor preditivo positivo da ocorrência de *rash* cutâneo na

resposta à terapêutica com anticorpos anti-EGFR, ^{23,24} o *drop-out* de um doente por reacção adversa cutânea grave significará a descontinuação de um tratamento com maior probabilidade de sucesso, face à não ocorrência deste efeito adverso. Assim sendo – e caso as taxas observadas no terceiro capítulo possam ser extrapoladas para a maior dimensão amostral da investigação descrita no **Capítulo 4** –, na eventualidade de ser observada na prática clínica habitual uma taxa de descontinuação por este motivo superior à registada nos ensaios clínicos, pode supor-se com relativa convicção que esta terá repercussão nos *outcomes* de efectividade da terapêutica com cetuximab, o que poderá explicar a ocorrência de taxas de resposta inferiores ao que seria expectável.

Considerando o potencial impacto que um compromisso da resposta tumoral inicial à terapêutica anti-EGFR poderá representar para os *outcomes* de efectividade a longo prazo destes doentes, seria certamente interessante averiguar se os valores aqui observados para 93 doentes sob terapêutica de primeira linha com cetuximab se mantêm em análises de *real-world data* de superior dimensão amostral, estendendo esta investigação também ao panitumumab, visto que ambos partilham um perfil de toxicidade dermatológica sobreponível. ²⁵ Para o efeito, seria fundamental o recurso a bases de dados multicêntricas, como a que é gerida pelo Registo Oncológico Nacional (RON), dada a sua consideravelmente superior capacidade de recrutamento em relação a estudos monocêntricos como o CUBICC.

Adicionalmente a todas as análises de efectividade anteriormente abordadas, é ainda importante acercarmo-nos de uma questão incontornável aos sistemas de saúde, que se prende com a avaliação farmacoeconómica das estratégias terapêuticas investigadas. Apesar de não ter sido possível associar ao estudo CUBICC, por constrangimentos operacionais, um modelo de decisão clínica que contemplasse este aspecto, como um modelo de Markov, ^{26,27} podem ser estabelecidas correlações entre as análises de eficácia e efectividade anteriormente descritas e a literatura existente no âmbito da avaliação económica destas tecnologias de saúde.

A assunção de um carácter custo-efectivo no que diz respeito à adição de terapêuticas dirigidas ao *backbone* de quimioterapia convencional é, na realidade, algo controversa, apesar de esta prática se encontrar instituída há mais de uma década como *gold-standard* da terapêutica de primeira linha no cancro colorrectal metastizado. Com efeito, tanto as terapêuticas anti-EGFR como os agentes anti-VEGF parecem apresentar,

em diversos contextos, custos demasiado elevados para o incremento no benefício clínico que originam.^{28,29,30} Desta forma, a sua viabilidade farmacoeconómica depende sobretudo de variações no custo directo de aquisição dos medicamentos e dos patamares teóricos e ambíguos de *willingness to pay* (WTP) – o valor máximo por QALY (*quality-adjusted life year*, ou ano de vida ganho ajustado à qualidade de vida) que a sociedade está disposta a financiar – nos diversos sistemas de saúde.^{31,32,33} Não obstante, não será aqui debatido o custo-efectividade da adição de um anticorpo à quimioterapia, mas sim, e de acordo com a contextualização da tese, o valor farmacoeconómico relativo de uma das estratégias em relação à outra, assumindo para este efeito que a utilização de cada uma delas é viável de acordo com a capacidade negocial e WTP de todos os sistemas de saúde.

Partindo deste pressuposto, e de acordo com a literatura existente, pode inferir-se que a superioridade farmacoeconómica de uma estratégia sobre a outra acaba por ser sobretudo função directa dos seus resultados terapêuticos comparativos a longo prazo. Efectivamente, enquanto que a utilização de cetuximab aparenta ser dominante do ponto de vista do custo-efectividade quando apenas são analisados os *outcomes* obtidos no estudo FIRE-3,³⁴ quando a mesma análise é conduzida através da perspectiva do CALGB-SWOG 80405, as conclusões invertem-se, e a utilização de bevacizumab como terapêutica inicial passa a ser considerada a estratégia mais vantajosa.³⁵ Tal acontece porque, num cenário de equivalência terapêutica a nível de eficácia / efectividade, o factor primordial para esta análise altera-se, passando a ser o custo directo comparativo que deriva das estratégias utilizadas. Acontece que o uso de bevacizumab resulta geralmente em custos para o sistema de saúde inferiores, em relação ao cetuximab, pelo que, nestas circunstâncias, passa ser farmacoeconomicamente dominante.^{34,35,36}

Desta forma, e considerando que os *outcomes* globais do estudo de efectividade reportado no **Capítulo 4** foram, de uma forma geral, semelhantes aos observados no CALGB-SWOG 80405, a ilação que se pode assim retirar é a de que a adição, em primeira linha, de bevacizumab aos esquemas habituais de quimioterapia utilizados no tratamento desta patologia, poderá ser efectivamente dominante, do ponto de vista farmacoeconómico, sobre a utilização de cetuximab no mesmo contexto. Esta conclusão poderá ainda vir a ser reforçada durante os próximos anos, face à recente entrada no mercado europeu de um biossimilar do bevacizumab, também já aprovado nos EUA pela

FDA como o segundo equivalente biotecnológico deste inibidor da angiogénese.^{37,38,39} Com efeito, verifica-se que o desenvolvimento de biossimilares, para além de estimular o mercado do ponto de vista concorrencial, resulta habitualmente numa redução no preço imediato de comercialização da ordem dos 15 a 30%, face ao medicamento original.⁴⁰ Ora, como foi possível analisar anteriormente, a componente “custo” dos modelos de custo-efectividade construídos para o cancro colorrectal metastizado deriva fundamentalmente do preço de aquisição dos fármacos envolvidos. Assim sendo, a aplicação ao modelo de uma redução no preço unitário do bevacizumab que será, no mínimo, da ordem de grandeza apresentada, fará deslocar, em favor da utilização da estratégia anti-VEGF, o rácio custo-efectividade que relaciona as duas terapêuticas, o que a tornará, num cenário de equivalência terapêutica, ainda mais vantajosa do ponto de vista da optimização de recursos económicos.

Uma outra vertente das análises de custo-utilidade prende-se com a necessária quantificação, para efeitos de incorporação nos QALY, da qualidade de vida que é experienciada pelos doentes, e que é decorrente da utilização das tecnologias de saúde em comparação. Esta determinação é complexa, envolvendo frequentemente diversas assunções de validade questionável – como a extrapolação de medições de qualidade de vida efectuadas com recurso a instrumentos inapropriados, ou até a partir da quantificação de efeitos adversos clinicamente reportados e inqueritos a profissionais de saúde (em substituição de medições directas junto do doente) –, e o caso do cancro colorrectal metastizado não é excepção.^{28,35,41} Tendo em conta este aspecto, e em função dos *outcomes* reportados pelos doentes que foram observados para as duas estratégias terapêuticas no **Capítulo 3**, poderá ser potencialmente relevante uma reavaliação dos diversos estudos farmacoeconómicos anteriormente citados. Considerando que, nesta análise prospectiva, os doentes tratados com cetuximab evidenciaram uma degradação progressiva dos *scores* de qualidade de vida autorreportada ao longo do período de seguimento, poderá assumir-se que o ajuste a este parâmetro deverá ser deletério para a quantificação final dos QALY resultantes da terapêutica anti-EGFR. O mesmo não acontecerá, contudo, para o bevacizumab, dado que nenhum fenómeno similar foi observado nos doentes que se encontravam sob terapêutica antiangiogénica, o que constituirá eventualmente mais um factor a

condicionar, em favor do bevacizumab, a relação custo-efectividade entre as duas estratégias.

Posto tudo isto, e não obstante a vital importância das análises de efectividade terapêutica e custo-utilidade comparativas entre as duas estratégias clínicas, é também fundamental realçar que, como foi discutido nos capítulos anteriores, ambas continuarão futuramente a constituir os grandes pilares estruturais da terapêutica dirigida a alvos moleculares específicos, no algoritmo de tratamento dos doentes com neoplasia colorrectal metastizada. Com efeito, apesar das inovações que representam a utilização de imunoterapia em tumores com MSI-*high* / deficiência do sistema de *mismatch repair*,⁴² ou a exploração do bloqueio de novos alvos tumorais em doentes com mutações no gene BRAF (são de destacar, nesta subpopulação, os recentes resultados do estudo BEACON CRC,^{43,44} que poderão dar origem a um novo paradigma terapêutico), estas estratégias, conforme foi evidenciado no primeiro capítulo, são apenas potencialmente aplicáveis a escassas franjas populacionais, pelo que não terão relevância clínica para mais de 90% dos doentes com esta patologia. Outras mutações-alvo também poderão vir a emergir, com maior ou menor importância terapêutica, mas, mesmo que tal aconteça, não se prevê que venham a ter significância para grandes subgrupos de doentes com cancro colorrectal avançado, pelo menos num futuro relativamente próximo.⁴⁵ Desta forma, as evoluções a curto prazo no algoritmo terapêutico da patologia passarão indubitavelmente pela optimização máxima da conjugação e sequência terapêutica entre as duas terapêuticas dirigidas (anti-VEGF / anti-EGFR) e os três agentes quimioterapêuticos clássicos amplamente referidos ao longo desta tese (fluoropirimidina e irinotecano e/ou oxaliplatina).

No que diz respeito à conjugação de terapêuticas, já ficou aqui bem patente o potencial de eficácia que representa a combinação entre a terapêutica tripla com os três agentes citotóxicos, sob a forma do esquema FOLFOXIRI, e o fármaco antiangiogénico bevacizumab, sobretudo para tumores onde o principal objectivo clínico é a indução de uma resposta tumoral profunda, com vista à conversão de metástases para um estado que permita a sua potencial ressecção. No entanto, dados semelhantes escasseiam relativamente à conjugação de FOLFOXIRI com anticorpos direccionados ao EGFR em doentes RAS *wild-type*, uma estratégia que poderia ser ainda mais promissora, dada uma eventual maior eficiência destes agentes em potenciar a ressecabilidade, face ao

bevacizumab. Respondendo a esta insuficiência de evidência, que foi também abordada no **Capítulo 2**, diversos ensaios clínicos que estudam esta combinação encontram-se actualmente a ser conduzidos. ⁴⁶ De entre estes, o estudo alemão VOLFI ⁴⁷ e o ensaio italiano MACBETH ⁴⁸ divulgaram recentemente resultados preliminares. Nos referidos estudos, destaca-se sem dúvida a extremamente promissora taxa de resposta observada no VOLFI (87,3%), com a combinação entre um esquema de FOLFOXIRI modificado e o agente anti-EGFR panitumumab, um valor sem precedentes neste contexto. A esta resposta objectiva, aliou-se também uma elevada taxa de ressecção secundária de metástases (33%), o que torna a referida associação muito interessante para o futuro da terapêutica destes doentes, apesar da dimensão amostral relativamente pequena do estudo ($N=96$). ⁴⁷ No entanto, teremos certamente de aguardar pelos dados finais do VOLFI e do MACBETH, bem como pelos resultados de outros estudos aleatorizados de maior dimensão que se encontram actualmente activos – nomeadamente o alemão CELIM2 (objectivo amostral = 256) ⁴⁹ e, sobretudo, o italiano TRIPLETE (objectivo amostral = 432) ^{50,51} –, até que possa eventualmente ser possível estabelecer, de uma forma mais definitiva, a quimioterapia tripla como uma muito apropriada companheira dos anticorpos direccionados ao bloqueio do EGFR.

Relativamente à optimização da sequência das diversas linhas terapêuticas possíveis após o diagnóstico de CCRm, e como foi discutido no **Capítulo 4**, esta poderá porventura ser uma questão de resposta mais complexa. Efectivamente, envolverá tanto a sequência em que são administradas as diferentes conjugações terapêuticas disponíveis, como a selecção de doentes através de combinações de múltiplas características individuais, que vão para além da habitual análise genética em busca de mutações RAS. Como já foi abordado, tanto a localização do tumor primário – cuja influência nos *outcomes* dos indivíduos tratados com cetuximab foi possível observar na investigação aqui conduzida –, como o subtipo molecular (CMS), grau de instabilidade de microssatélites, ou carga mutacional apresentados pelo tumor, ou ainda outros factores eventualmente inexplorados na actualidade, deverão ser tidos em consideração aquando da selecção da terapêutica mais adequada. A validação de marcadores múltiplos (baseados em combinações de características) para prognóstico de efectividade será particularmente importante para os tumores RAS *wild-type*, dada a aparente maior sensibilidade da terapêutica anti-EGFR a variações moleculares no

ambiente tumoral, e tem sido cada vez mais alicerçada nas modernas técnicas de sequenciação genómica de nova geração (NGS/WGS).^{52,53} Para além disso, a decisão terapêutica inicial terá de ser efectuada planificando desde logo os tratamentos de segunda e terceira linha, através da estruturação de algoritmos cujas ramificações deverão ser idealizadas de forma precoce, e em perfeita sincronia com as características individuais acima referidas.

Diversos ensaios clínicos desenhados com o objectivo de avaliar sequências terapêuticas pré-determinadas – ao invés da tradicional exploração confinada a uma única linha de tratamento – encontram-se actualmente em curso, e os seus resultados serão determinantes para a futura abordagem clínica desta patologia. Como exemplos paradigmáticos, podem destacar-se três ensaios aleatorizados de Fase III distintos: o estudo alemão FIRE-4 (AIO-KRK-0114),⁵⁴ o ensaio STRATEGIC-1,⁵⁵ do grupo colaborativo europeu GERCOR (*Multidisciplinary Oncology Cooperative Group*), e o estudo de iniciativa espanhola CR-SEQUENCE,⁵⁶ a decorrer em múltiplos centros da Península Ibérica. Apesar de os três estudos apresentarem características distintas, a sua análise conjunta será certamente complementar, e proporcionará um conhecimento essencial da patologia, e da correlação das suas características com a resposta a diferentes terapêuticas sequenciais, de uma forma nunca efectuada até hoje. Deste modo, prevê-se que este louvável esforço conjunto da comunidade científica muito venha a contribuir para o avanço do conhecimento clínico, e também para uma contínua melhoria nos *outcomes* terapêuticos dos muitos indivíduos que, à escala mundial, serão diagnosticados com esta comum e agressiva doença, nos anos vindouros.

Em sinergia com a investigação clínica experimental, também as metodologias de síntese e geração de evidência utilizadas ao longo da investigação aqui descrita, assumirão um papel fundamental nesta demanda. De forma lógica, a aplicação de técnicas de síntese de evidência, como as revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e os modelos de decisão clínica (de maior impacto na abordagem farmacoeconómica das tecnologias), será de extrema utilidade para a integração do conhecimento que vai sendo paulatinamente gerado. Em relação à geração de evidência, a investigação experimental da iniciativa de grupos científicos colaborativos revela-se, pela sua pertinência clínica e relativo desinteresse comercial, comprovadamente eficaz em induzir um reflexo imediato em *guidelines* terapêuticas.⁵⁷

Contudo, nem sempre poderão ser produzidos estudos pragmáticos com as características dos exemplos referidos neste capítulo, pelos motivos explanados na secção introdutória da tese. Neste contexto, o contributo da investigação clínica observacional será de excepcional importância, tanto no sentido de colmatar lacunas na evidência que não possam ser dirimidas de forma eficiente por um ensaio clínico aleatorizado, como para a formulação de novas hipóteses.

Ao longo dos capítulos 2, 3 e 4, foi possível testar com sucesso as diversas metodologias acima abordadas, bem como a sua aplicação ao espectro da Efectividade Comparativa. Pôde também ser comprovada a sua capacidade para produzir evidência relevante do ponto de vista clínico, e perfeitamente enquadrável no conhecimento farmacoterapêutico mais actual. No entanto, para que as técnicas de investigação observacional possam cumprir de forma perfeita o seu desígnio, será crucial que seja efectuado investimento adicional na optimização dos processos de recolha de dados. Esta temática será abordada posteriormente nesta tese, no âmbito da discussão dos obstáculos operacionais encontrados no decurso da investigação conduzida.

CAPÍTULO 5.2

**INVESTIGAÇÃO EM EFECTIVIDADE COMPARATIVA: OBSTÁCULOS
METODOLÓGICOS, DESAFIOS ACTUAIS, PERSPECTIVAS FUTURAS**

5.2.1. INVESTIGAÇÃO EM EFECTIVIDADE COMPARATIVA – DESAFIOS METODOLÓGICOS E OPERACIONAIS

A investigação em Efectividade Comparativa que suporta a presente tese permitiu colocar em prática os preceitos fundamentais que sustentam os dois pilares desta corrente metodológica: a síntese e a geração de evidência consistente, que permita estabelecer comparações adequadas entre terapêuticas competitivas. A confiança nesta evidência é primordial para a consolidação do conhecimento incremental e para a transposição deste conhecimento para uma prática clínica baseada na melhor evidência disponível, cumprindo os desígnios essenciais da Efectividade Comparativa. Não obstante, na condução destes estudos, os investigadores deparam-se de forma frequente com barreiras metodológicas e operacionais à sua perfeita implementação, que devem ser, tanto quanto possível, mitigadas e, posteriormente, consideradas durante a análise dos dados decorrentes da investigação. Através desta cuidadosa análise torna-se possível inferir, não só sobre a validade e aplicabilidade da evidência encontrada, como também acerca das circunstâncias que condicionam os processos de investigação e, sobretudo, sobre quais destes factores condicionantes é possível agir preventivamente, com vista a aumentar a qualidade de futuros trabalhos de pesquisa.

A qualidade da evidência encontrada através da utilização de métodos de síntese – dos quais é exemplo paradigmático uma meta-análise de dados recolhidos através de uma revisão sistemática, como a que foi descrita no **Capítulo 2** – depende sobretudo de factores de algum modo extrínsecos à condução da investigação. Com efeito, e pressupondo que a metodologia analítica seleccionada seja a mais adequada e a sua aplicação se revele correcta, a existência e identificação de estudos publicados, com qualidade aceitável e condições de comparabilidade que permitam a agregação dos seus dados por intermédio de métodos meta-analíticos, constituem-se como os factores fundamentais a considerar. As características dos estudos identificados condicionam também invariavelmente a escolha da técnica a aplicar, sendo determinantes para a validade das conclusões dos processos de síntese de evidência.^{58,59} Na maioria dos casos, a existência de um número suficiente de estudos com qualidade e características adequadas (sobretudo ensaios clínicos aleatorizados) e a aplicação cuidadosa de uma

meta-análise com um modelo de efeitos aleatórios (a técnica mais robusta, que permite mitigar a influência da heterogeneidade entre estudos), permitem obter evidência fiável.^{58,59,60} A confiança na evidência que resulta destas circunstâncias é frequentemente a adequada para informar o processo de decisão clínica, como se encontra demonstrado na Tabela 3 (*GRADE “summary of findings” table*) presente no segundo capítulo. Esta confiança é também reforçada pelo número elevado de estudos que foi possível incluir (oito), e pela quantidade de participantes avaliáveis ($N=1732$) na agregação destes estudos, que resultaram numa dimensão amostral bastante considerável para a maioria dos *outcomes* analisados.

A qualidade da informação encontrada numa revisão sistemática é fundamentalmente aferida através da análise do risco de viés a que cada estudo que compõe a subsequente meta-análise se encontra individualmente sujeito.⁶¹ Na investigação descrita no segundo capítulo, e apesar de terem sido seleccionados apenas ensaios clínicos aleatorizados, foi reportado um risco global de viés “moderado a elevado” na avaliação da qualidade dos estudos, quando aplicada a *Cochrane risk of bias tool*.⁶¹ No entanto, este risco global deve-se sobretudo à total ausência de ocultação entre os diferentes braços de tratamento dos diversos ensaios clínicos, e também a algumas insuficiências na informação disponível acerca de características particulares dos desenhos dos estudos. Por este motivo, não é crível que esta avaliação possa comprometer de alguma forma a confiança na evidência encontrada, dada também a reconhecida robustez dos *endpoints* examinados nesta investigação.

A abrangência da informação disponível nas fontes que reportavam os estudos seleccionados através da revisão sistemática, que era por vezes insuficiente, acabou por constituir talvez o principal desafio operacional à condução desta meta-análise. Esta situação reflectiu-se sobretudo no que diz respeito à análise dos *outcomes* de segurança que, devido à heterogeneidade do seu reporte entre os diferentes ensaios clínicos, não puderam ser agregados na sua plenitude, diminuindo a qualidade da evidência encontrada a este nível. A impossibilidade de obter dados para além dos descritos nas fontes de informação encontradas, apesar de terem sido contactados infrutiferamente os autores dos diversos estudos, aumentou também este viés de informação que, embora ténue, poderia ter sido mitigado desta forma. Perante estas circunstâncias, foi também impossível efectuar a análise através da utilização dos dados individuais dos

participantes, ou IPD (*Individual Participant Data*). Este método, apesar de ser de um modo geral considerado mais consistente e completo, não parece no entanto conduzir a diferentes resultados relativamente aos obtidos por intermédio de meta-análises efectuadas com base em dados agregados, como a que aqui foi descrita, pelo que não se considera que a sua hipotética utilização pudesse ter conduzido a conclusões substancialmente distintas.⁶²

Por outro lado, e comparativamente aos métodos de síntese, os estudos que visam a geração de evidência encontram-se habitualmente sujeitos a condicionantes metodológicas e operacionais de outra índole, que influenciaram por inerência o estudo de efectividade CUBICC (*Cetuximab versus Bevacizumab: a Comparative effectiveness study in Colorectal cancer*), investigação que deu origem ao **Capítulo 3** e ao **Capítulo 4** desta tese. Relativamente a este estudo, as limitações teóricas decorrentes da sua natureza observacional foram já amplamente debatidas, pelo que nos poderemos centrar na discussão dos constrangimentos específicos observados durante a sua condução.

No que diz respeito à ausência de aleatorização, e conforme foi anteriormente abordado, esta circunstância implica a existência de um risco subjacente de que doentes de características semelhantes possam ser alocados de forma sistemática aos mesmos protocolos terapêuticos. A alocação não aleatória pode assim resultar numa distribuição não balanceada de covariáveis de interesse (ou seja, características com potencial impacto nos *outcomes* a avaliar) entre os grupos que representam as terapêuticas cuja efectividade se pretende comparar, encontrando-se assim na génese de um potencial viés de selecção ou *confounding by indication*.^{63,64} Na investigação prospectiva descrita no **Capítulo 3**, devido à reduzida dimensão amostral prevista, não seria adequado colocar em prática métodos de mitigação deste risco como o *matching*, ou modelos de regressão ou de *propensity score*,^{63,64} pelo que, de acordo com o planeamento da análise, a validação da qualidade dos resultados se basearia sobretudo na aplicação de múltiplas análises de sensibilidade. No entanto, durante a exploração dos dados deste sub-estudo, foi possível constatar que uma única variável, a ocorrência ou não de uma mutação nos genes KRAS ou NRAS, era responsável pela determinação da alocação de todos os doentes a cada uma das terapêuticas em comparação, independentemente de qualquer outra característica. Uma vez que se observou que esta variável não tinha

também potencial para influenciar directamente qualquer dos *outcomes* a analisar (*patient-reported outcomes*), foi então possível categorizá-la como uma variável instrumental, ou seja, um factor que determina sempre a exposição, ao mesmo tempo que nunca afecta o *outcome*, e cuja existência reduz por isso, de forma importante, a potencial influência de outros factores interferentes no processo de alocação ao tratamento. Esta classificação aumenta de sobremaneira a confiança na evidência produzida por este estudo, uma vez que o torna, em teoria, um estudo *quasi*-aleatorizado e, por inerência, muito menos exposto a um potencial viés de selecção e a eventuais factores de confundimento, sejam estes conhecidos ou desconhecidos.^{64,65}

No caso da investigação retrospectiva descrita no **Capítulo 4**, por outro lado, a variável anteriormente descrita não reunia as características necessárias para ser classificada como instrumental, dada a existência de alguma incerteza acerca da sua influência nos *outcomes* a quantificar, e o facto de não ser o único factor a contribuir para a alocação dos doentes. Contudo, e uma vez que a dimensão amostral expectável do estudo o possibilitava, foi utilizado um modelo de regressão multivariada. Esta técnica permitiu o ajustamento estatístico de algumas estimativas a potenciais diferentes prevalências de covariáveis de interesse (apenas as conhecidas e recolhidas) entre as diversas coortes comparadas.

Outro factor que afecta habitualmente a qualidade dos resultados obtidos através da condução de Estudos Observacionais prende-se com a fiabilidade dos dados recolhidos e analisados. Com efeito, a insuficiência ou mesmo total ausência de monitorização e registo de variáveis no decurso da prática clínica diária (*missing data*), definidas *a priori* como sendo de interesse para o estudo, é uma problemática transversal a qualquer análise de *real-world data* (RWD). Esta depende primordialmente das características inerentes às fontes de informação utilizadas e das variáveis que nelas são inscritas por rotina.^{66,67} A ocorrência de *missing data* resulta frequentemente na carência de informações essenciais à análise protocolada, ou em dúvidas relativamente à validade das informações recolhidas.

No caso do estudo CUBICC, este viés de informação manifestou-se fundamentalmente na investigação, sobretudo retrospectiva, reportada no **Capítulo 4**. As lacunas observadas na componente retrospectiva do estudo deveram-se sobretudo a informação não recolhida de forma padronizada na prática diária, ou a registos

incompletos ou inconclusivos presentes nos processos clínicos dos participantes. Com efeito, verificou-se a presença de *missing data* para cerca de 63% dos doentes analisados no decurso da investigação, o que comprometeu a perfeita execução dos modelos analíticos planeados. Um exemplo paradigmático desta situação é demonstrado através da impossibilidade de incluir a ocorrência de mutações no gene BRAF como covariável no modelo de regressão utilizado para a análise estatística de diversos *outcomes*. Uma vez que a pesquisa desta mutação não é efectuada por rotina, não foi possível determinar o perfil genético de aproximadamente 51% dos participantes relativamente ao oncogene BRAF, mesmo tendo sido considerado adequado inferir sobre a ausência de mutações BRAF em doentes com mutações nos genes RAS, dado que estas se excluem mutuamente, como anteriormente explicado. Esta elevada indisponibilidade de informação acerca do BRAF, responsável por cerca de 82% do *missing data* observado, foi ainda exacerbada pelo facto de a ausência de dados sobre esta variável não se encontrar balanceada entre as coortes de tratamento a comparar (situação expectável, dado o imperativo clínico de os doentes tratados com cetuximab serem (K)RAS *wild-type*). A conjugação destas duas circunstâncias tornou inviável a aplicação de técnicas de imputação de *missing data*, uma estratégia amplamente usada para a mitigação da influência da indisponibilidade de dados.⁶⁸ Desta forma, tornou-se inevitável a exclusão desta covariável do modelo.

Muito menos frequente, mas tão ou mais problemática, foi a indisponibilidade material de processos clínicos para consulta e extracção de dados, que se verificou em 18 dos 311 indivíduos analisados (cerca de 6%), distribuídos pelas várias coortes. A impossibilidade de consulta dos processos observou-se exclusivamente em doentes falecidos até ao início de 2017, uma vez que os respectivos ficheiros clínicos se encontravam em formato de papel, e armazenados ao cuidado de uma entidade empresarial externa ao CHULN, que não os conseguiu recuperar. Como resultado, não foi possível avaliar adequadamente a resposta tumoral nestes doentes, pelo que os seus dados não puderam contribuir para os *outcomes* relacionados com esta avaliação (taxas de resposta objectiva, completa ou parcial). Com o intuito de evitar a sua exclusão também das estimativas de PFS, foi utilizado um *surrogate endpoint* na análise destes 18 doentes, o tempo até falência da estratégia terapêutica em causa, ou *Time to Treatment Failure* (TTF),⁶⁹ passível de retirar a partir dos registos de administração de

quimioterapia. O facto de estes doentes se encontrarem equilibradamente distribuídos pelas coortes minimizou o impacto da utilização da data de falência da terapêutica como substituta da data de progressão de doença avaliada clinicamente, pelo que esta alternativa, apesar de longe de ser ideal, se considerou adequada.

Para além de se encontrar na génese da indisponibilidade de processos reportada, a manifesta escassez de dados desmaterializados em registos clínicos electrónicos, acessíveis remotamente e no imediato, condicionou de sobremaneira a operacionalização deste estudo, aumentando enormemente o período temporal dedicado à fase de recolha de dados. Dado que uma das reconhecidas vantagens teóricas do recurso à investigação observacional se prende com a sua maior exequibilidade e rapidez, permitindo a utilização de vastas *pools* de dados, que resultam em amostras de dimensão superior às habitualmente conseguidas através de ensaios clínicos, a realidade encontrada entra em total contradição com este propósito. A necessidade de consulta de documentos em formato de papel fomentou ainda o agravamento do já abordado viés de informação característico das análises de RWD. Esta contribuição negativa manifestou-se sobretudo através do aumento de *missing data* nos processos em papel (face aos poucos que se encontravam plenamente desmaterializados), e da menor padronização do registo de diversos dados, sobretudo relacionados com a resposta tumoral às terapêuticas em estudo. As referidas circunstâncias dificultaram assim a aplicação generalizada dos critérios objectivos RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)⁷⁰ na avaliação da resposta, nomeadamente no que diz respeito à necessária identificação e caracterização das lesões-alvo. Adicionalmente, a exploração de *endpoints* potencialmente importantes para efectuar uma melhor distinção entre taxas de resposta semelhantes – como a diminuição precoce do tamanho do tumor, ou ETS (*Early Tumour Shrinkage*), e a profundidade de resposta (DpR – *Depth of Response*)^{71,72} –, que tinha sido previamente equacionada, acabou por ser inviabilizada por estas condicionantes.













Uma outra questão que condicionou a confiança na evidência gerada pela investigação reportada no terceiro e quarto capítulos, prendeu-se com o reduzido número de indivíduos seleccionáveis para as diversas coortes, que ficou aquém do que seriam os objectivos de recrutamento ideais. A título de exemplo, a amostra necessária para assegurar um poder estatístico suficiente (erro $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$) para a detecção

de um *Hazard Ratio* (HR) inferior a 0,78 (correspondente a uma diferença de 3 meses na PFS ou de 6 meses na OS entre os grupos a comparar), foi estimada em cerca de 564 indivíduos.^{73,74} Apesar de as limitações de recrutamento não serem, de uma maneira geral, consideradas impeditivas da condução de estudos *per se*,⁷⁵ esta insuficiência amostral condicionou inevitavelmente a análise e a interpretação dos *outcomes* estudados. No que diz respeito aos *Patient-Reported Outcomes*, e como foi referido no **Capítulo 3**, não foi considerada totalmente adequada a fundamentação da sua análise nos domínios individuais de cada escala (*e.g. Physical functioning*), devido à reduzida dimensão amostral, pelo que foram construídas medidas agregadas destas escalas (*e.g. Composite functional scales*). Esta transformação permitiu tornar a comparação e interpretação dos PRO mais robusta, mas teve como consequência a diminuição da diversidade de informação que foi possível explorar convenientemente. No **Capítulo 4**, por seu lado, os doentes sem mutações RAS ou KRAS tiveram de ser analisados conjuntamente como um único subgrupo – (K)RAS *wild-type* –, devido à insuficiência amostral que resultaria de uma eventual separação, sobretudo motivada pelo reduzido número de indivíduos com tumores RAS *wild-type* tratados com bevacizumab.

Finalmente, importa ainda debater alguns constrangimentos relacionados com os princípios ético-legais subjacentes à investigação realizada. De acordo com a legislação portuguesa, é condição fundamental para a condução de Estudos Observacionais a comprovação prévia da sua conformidade com a Lei de Protecção de Dados (Lei n.º 67/98, alterada pela Lei n.º 103/2015) e a Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014, alterada pela Lei n.º 73/2015). Estes pressupostos foram plenamente cumpridos, através da aprovação do estudo CUBICC pela Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd), por intermédio da Autorização n.º 5851/2016, e pela análise e validação do estudo pela Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), perante a qual foi também assegurado o cumprimento dos princípios éticos para estudos em seres humanos redigidos na Declaração de Helsínquia (Processo Nº 195/15). Sem colocar em causa esta necessidade, constatou-se nesta fase que os processos de submissão às referidas entidades, de elevadíssima carga burocrática e morosidade (no caso do estudo CUBICC, cada uma das entidades avaliadoras necessitou de cerca de seis meses para a concessão da respectiva autorização), constituem por si só obstáculos muito relevantes à condução deste tipo de investigação. Com efeito, foi

possível observar que os procedimentos técnico-legais que necessitam de ser cumpridos para a condução de investigação meramente observacional, que recorre apenas à utilização de dados de doentes tratados convencionalmente no decurso da prática clínica, não são drasticamente diferentes dos exigidos a estudos que envolvem experimentação em seres humanos. Assim sendo, e dada a eventualmente excessiva burocratização processual, observa-se uma contribuição verdadeiramente negativa destes requisitos para a democratização do acesso ao tratamento de *real-world data* por parte dos investigadores. Esta situação é, sem dúvida, merecedora de uma reflexão profunda e conjunta por parte dos decisores políticos, sociedade civil e comunidade científica, dado o seu impacto sobre a investigação desenvolvida por instituições da esfera pública, e que apresentam como objectivo primordial da sua actividade a promoção da saúde dos cidadãos.

Para sumariar, apresenta-se de seguida a Tabela 4, na qual se encontram esquematizados e classificados, de acordo com o seu impacto, os principais obstáculos metodológicos e operacionais à investigação que aqui foram discriminados. Na secção seguinte, os princípios subjacentes a alguns deles serão novamente abordados, num enquadramento que incidirá sobre a forma como os sistemas e entidades poderão dar resposta a estas dificuldades, evoluindo de um modo contínuo para corresponder às crescentes necessidades da Sociedade.

	Revisão Sistemática e Meta-Análise (Capítulo 2)	Estudo de Coorte <i>Patient-Reported Outcomes</i> (Capítulo 3)	Estudo de Coorte Efectividade Terapêutica (Capítulo 4)
Viés de selecção / interferência de factores de confundimento			
Viés de informação / qualidade dos dados			
Barreiras operacionais			
Dimensão amostral			







Impacto sobre o risco global de viés			
Impacto sobre a confiança na evidência			

Tabela 4 – Principais obstáculos metodológicos e operacionais à investigação desenvolvida em cada capítulo, e respectiva contribuição para o risco global de viés e para a confiança na evidência resultante.

5.2.2. INVESTIGAÇÃO EM EFECTIVIDADE COMPARATIVA – PERSPECTIVAS FUTURAS

No decurso da última década, expressões como *real-world data* (RWD) ou *real-world evidence*, alicerçadas na exponencial e contínua inovação tecnológica que se observa a uma escala global, converteram-se paulatinamente em conceitos comuns para todos os *stakeholders* envolvidos nos cuidados de saúde. Estas expressões referem-se, de um modo geral, aos dados ou evidência em saúde obtidos através de fontes de informação de natureza observacional, como os registos clínicos, fundamentalmente electrónicos, de variadas origens.⁷⁶ Os dados de saúde, quer sejam recolhidos activamente (como por exemplo no caso dos Registos Oncológicos) ou passivamente (armazenados de forma automatizada por um sistema informático), caracterizam-se por serem gerados no decurso da prática clínica convencional ou “real”, por oposição ao ambiente controlado e de certa forma “artificial” dos RCT, cujas reconhecidas limitações, já elencadas e debatidas no Capítulo 1, dificultam a impoluta generalização dos seus resultados ao multifacetado ambiente clínico existente fora do contexto experimental.^{76,77} A conjugação entre as insuficiências da investigação experimental e a constante evolução vivida pelas tecnologias de informação cria invariavelmente uma crescente expectativa perante a possibilidade de utilização de dados de dimensão populacional na avaliação de intervenções em saúde e, de modo subsequente, para a comparação de *outcomes* entre terapêuticas competitivas.

Paralelamente, a prestação de cuidados de saúde centrados no doente e baseados na quantificação do valor acrescentado que proporcionam, é cada vez mais uma exigência por parte da Sociedade. O conceito de *Value Based Health Care* (VBHC),

introduzido inicialmente por Michael E. Porter, professor da Harvard Business School, há aproximadamente uma década atrás,⁷⁸ advoga a necessidade fundamental que os sistemas de saúde e instituições prestadoras de cuidados têm em basear o sucesso ou insucesso do desempenho das actividades de saúde na avaliação dos *outcomes* que estas proporcionam aos doentes tratados, ao invés da simples quantificação das intervenções que são realizadas. Para conseguir atingir este propósito é, no entanto, imperativo que sejam desenvolvidos mecanismos sistemáticos que permitam a medição e comparação adequada de indicadores fiáveis, que representem apropriadamente os diversos *outcomes* de interesse para uma dada circunstância.^{78,79,80} Contudo, é também primordial que as determinações no âmbito do VBHC sejam ajustadas a diferentes prevalências de características, ou de outras variáveis de valor prognóstico, inerentes aos indivíduos tratados, através da utilização de desenhos e modelos epidemiológicos típicos da investigação clínica observacional.

Por outro lado, e em relação aos *Outcomes* Reportados pelo Doente (PRO), métodos padronizados utilizados para quantificar a experiência e qualidade de vida (QoL) dos indivíduos submetidos a uma dada terapêutica, duas questões adicionais se colocam. Em primeiro lugar, para além de estes não serem ainda ubiquamente encarados como *endpoints* de relevo nos RCT que avaliam a eficácia dos fármacos com vista à sua aprovação regulamentar, a validade da sua determinação em ensaios clínicos sem ocultação é francamente questionável. Dado que os PRO se baseiam em *scores* de questionários que focam a experiência dos sujeitos de investigação, a ocorrência de um eventual efeito placebo ou nocebo nunca poderá ser ignorada, uma vez que a percepção que estes possuem dos seus sintomas ou capacidade funcional será inevitavelmente influenciada pelo conhecimento do tratamento que lhes foi alocado. Este efeito, apesar de em certa medida também se encontrar presente na medição de PRO e QoL em ambiente de prática clínica convencional, poderá eventualmente ser mais proeminente na avaliação de uma nova terapêutica. Neste contexto, o conhecimento do tratamento atribuído poderá estar na génese de um viés que favorecerá primordialmente o medicamento inovador sob escrutínio e tenderá a ser deletério para o braço de controlo, face à expectativa subjacente, criada no doente ou cuidador responsável pelo preenchimento destes instrumentos, acerca dos potenciais efeitos benéficos de uma terapêutica mais vanguardista. Por este motivo, e em função da elevada proporção de

ensaios clínicos sem ocultação em Oncologia – normalmente mais elevada em relação a outras áreas terapêuticas face à robustez dos *outcomes* tradicionalmente quantificados –, a determinação de PRO em estudos *open-label* nesta área tem merecido crescente preocupação por parte de decisores clínicos e autoridades regulamentares.⁸¹

Em segundo lugar, existe evidência emergente de que a medição de PRO durante a prática clínica habitual apresenta um impacto adicional que vai para além da simples quantificação de um *endpoint* clinicamente relevante. Com efeito, a integração de PRO na rotina diária parece colmatar a insuficiente monitorização da sintomatologia habitualmente efectuada na ausência da implementação destas medições.⁸² O reporte sistemático de PRO de doentes tratados rotineiramente resulta num aumento da frequência com que os *outcomes* de saúde e as suas variações são debatidos durante as consultas médicas, encontrando-se frequentemente associado a uma melhoria significativa do controlo sintomático dos doentes, optimização de medidas de suporte e satisfação dos indivíduos com os cuidados de saúde.⁸³ Face aos cuidados clínicos habituais, por possibilitar um acompanhamento mais próximo e individualizado em relação às necessidades de cada doente, a monitorização regular de PRO em indivíduos com patologia oncológica traduz-se também numa melhoria dos resultados de diversos outros indicadores e *outcomes* relevantes para os sistemas de saúde: diminuição do número de tratamentos não realizados, menor afluência a serviços de urgência, diminuição de taxas de hospitalização e aumento da Sobrevida Global (OS).^{82,84,85,86,87} Dado o potencial impacto positivo nos cuidados de saúde, tanto a nível da sua qualidade, como no que respeita a potenciais ganhos económicos decorrentes desta melhoria de cuidados, existe actualmente uma tendência globalizada para a incorporação da medição de PRO na rotina clínica, e as recomendações para a sua adopção têm sido cada vez mais vincadas.^{82,87}

Perante as transformações iminentes – quer sejam motivadas pela importância da recolha e análise de *real-world data* complementar à investigação experimental, ou alicerçadas no impacto clínico específico da quantificação de PRO por rotina, ou ainda impulsionadas pela promessa que os cuidados de saúde baseados no valor representam –, a recolha sistemática de *outcomes* resultantes do desempenho dos serviços e tecnologias de saúde assumirá um papel cada vez mais crucial. Desta forma, a exigência crescente dos *stakeholders* torna inevitável que os sistemas e instituições de saúde

tenham uma necessidade cada vez mais premente de evoluir, no sentido de se adaptarem adequadamente a esta alteração de paradigma.

Uma componente decisiva desta evolução, e que tem sido globalmente reconhecida e implementada nos últimos anos, passa pela adopção universal de Registos de Saúde Electrónicos (EHR) nas diversas instituições prestadoras de cuidados de um dado sistema de saúde.⁸⁸ Cada interacção entre um profissional de saúde e um doente tem o potencial para gerar dados de excepional valor para o sistema de saúde, cuja significância vai muito para além da sua utilidade na gestão intra-individual dos cuidados prestados a um doente específico. Estes dados, caso sejam adequadamente analisados, têm o potencial para contribuir para a implementação de cuidados de saúde mais efectivos, seguros e a mais baixo custo, através de uma reavaliação cíclica de indicadores e *outcomes*, para além da já abordada aplicação em investigação observacional.^{89,90} Contudo, de forma a que a sua análise possa ser efectuada por rotina, de um modo normalizado, é essencial que o processo de recolha de dados seja eficiente. A exponenciação desta eficiência só pode ser conseguida através da introdução da informação produzida no decurso da actividade assistencial em plataformas informáticas adequadas, sob a forma de EHR, efectuando a transposição de um sistema clássico de registos de saúde em formato de papel (cujo impacto negativo para a eficiência e qualidade dos processos de recolha de dados pôde ser observado *in loco* no decurso da condução do estudo CUBICC), para um sistema desmaterializado. No entanto, apesar do reconhecimento da importância desta transformação digital, revela-se também fundamental que o foco da implementação de sistemas de recolha de dados desmaterializados incida igualmente sobre a qualidade e características dos mesmos, e não apenas sobre a sua geração indiscriminada.⁹¹

Para que a utilização dos EHR cumpra na plenitude os seus propósitos, é primordial que os dados recolhidos cumpram diversos requisitos. A colheita de informação carece de um cuidado planeamento a nível institucional, de forma a que estes apresentem uma garantia de qualidade comprovada, ou seja, que sejam precisos e transversalmente verificáveis por sistemas integrados de controlo de qualidade, de forma a minimizar ao máximo o viés de informação que lhes estará inevitavelmente subjacente. Adicionalmente, e de capital importância para o seu papel futuro, os EHR devem também ser desenhados de forma a fomentar a padronização da informação

compilada, permitindo assim a agregação e computação dos dados de todos os indivíduos de uma determinada população de interesse. Paralelamente, a normalização dos dados recolhidos deverá ser planeada a um nível supra-institucional, de forma a possibilitar a sua interoperabilidade, característica fundamental para o seguimento de todo o percurso de um dado indivíduo entre as diversas entidades envolvidas num continuum de cuidados de saúde.⁹¹ Uma cuidada e objectiva padronização intra e inter-institucional, aliada à implementação de códigos identificadores únicos para cada indivíduo, e holísticos no âmbito de um dado sistema de saúde, permitem elevar a qualidade e operabilidade dos dados observacionais a patamares que servem de forma otimizada os desígnios da investigação observacional e translacional. Simultaneamente, estas características potenciam também a utilização da informação gerada para outros propósitos de insofismável utilidade pública. Efectivamente, a sistematização e partilha, entre diferentes entidades clínicas, de dados criteriosamente seleccionados, resulta numa superior capacidade de recrutamento de indivíduos que correspondam a critérios para inclusão em ensaios clínicos de terapêuticas promissoras, com todas as vantagens para as instituições e para os doentes que daí advêm.⁹²

A interoperabilidade e a possibilidade de *mass-scanning* de dados de saúde apresenta também um enorme potencial para o incremento no acesso de doentes a Programas de Acesso Precoce (PAP) de medicamentos inovadores em centros de referência, e para a capacitação das instituições de saúde e autoridades regulamentares para negociar e implementar, em parceria com a indústria farmacêutica, planos de partilha (*risk sharing agreements*) e de gestão de risco (*risk management plans*), aplicáveis às mais variadas tecnologias de saúde. Este aspecto será particularmente relevante no futuro, face à emergência de terapêuticas extremamente dispendiosas para os sistemas de saúde, com custos por tratamento que poderão rondar desde 500 mil até alguns milhões de euros. Alguns exemplos de terapias inovadoras com estas características entraram já no mercado, destacando-se a este nível as terapias celulares (como por exemplo o tratamento com *CAR-T cells*, ou *Chimeric Antigen Receptor T Cells*) e as terapias génicas, como o Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi), aprovado em Maio de 2019 pela FDA para o tratamento de doentes pediátricos com Atrofia Muscular Espinal, e disponibilizado nos EUA a um preço de mais de 2,1 milhões de dólares por doente.^{93,94} Este tipo de tecnologias de saúde, que por este e outros motivos

(nomeadamente a carência de robustez de dados de eficácia e segurança, subjacente *by design* a estas tecnologias), apresentam barreiras específicas à sua utilização, irão requerer a implementação de planos inovadores de monitorização, financiamento – possivelmente alicerçados em mecanismos de *pay per performance* – e de gestão de risco. Estes planos terão de ser inevitavelmente baseados numa irrepreensível e padronizada colheita e tratamento de dados de utilização real das terapêuticas, por forma a suportar e a viabilizar a sua disponibilidade clínica.^{95,96,97}

Adicionalmente, tanto as terapias génicas como as celulares apresentam habitualmente a particularidade de serem administradas aos doentes num acto único. Como tal, o investimento dos sistemas de saúde encontra-se concentrado no ponto inicial, enquanto a efectividade da terapêutica se manifesta longitudinalmente, ao longo do tempo que decorre após a intervenção. Por outro lado, nas terapêuticas mais convencionais, o investimento é faseado durante o tratamento, e acompanha de forma mais estável o sucesso ou insucesso da intervenção, uma vez que caso os *outcomes* não se afigurem os desejados, o investimento naquela estratégia cessa. A referida particularidade destas terapêuticas inovadoras coloca assim aos organismos decisores novos desafios a nível farmacoeconómico, dado que uma avaliação positiva do rácio custo/efectividade da tecnologia dependerá primordialmente dos seus *outcomes* a longo prazo, e o seu custo será enormemente influenciado por um financiamento fixo inicial. Este será mais um motivo que justificará a necessidade de implementar sistemas de recolha de dados normalizados e eficientes, que forneçam indicadores que estimem com precisão a efectividade das intervenções. Desta forma, poderá ser quantificada e avaliada a sua relação com o investimento inicial, através dos já referidos acordos de *pay per performance*, ou pagamento em função da efectividade.

Regressando à operacionalização dos EHR, importa ainda referir que, apesar de a padronização ser de facto fundamental para a garantia da qualidade e interoperabilidade dos dados recolhidos, parecem existir alternativas do ponto de vista estratégico (apesar de sub-óptimas), mas que necessitam ainda assim que os dados se encontrem *a priori* sob a forma de EHR. Com efeito, encontram-se correntemente a ser desenvolvidos e optimizados métodos que visam permitir a recolha de dados específicos a partir de registos electrónicos não padronizados, e que poderão ser utilizados como solução de recurso. Estes métodos, designados por ferramentas ou algoritmos de *data*

mining e *text mining*, possibilitam a análise computadorizada de texto electrónico não estruturado, recolhendo e analisando termos e padrões específicos de forma a seleccionar a informação de natureza indiscriminada nele contida, e a convertê-la numa *pool* estruturada de dados normalizados.^{98,99,100} Os avanços recentes ao nível da Inteligência Artificial e dos sistemas de *machine learning* / *deep learning*, e a sua vasta aplicabilidade no campo da Medicina – maioritariamente visível na actualidade através da implementação de estratégias relacionadas com a eficiência de técnicas de diagnóstico^{101,102,103,104,105} e a construção de algoritmos de prognóstico¹⁰⁶ –, permitem também antever o papel de destaque que terão na exponenciação do potencial reconhecido à utilização de EHR em investigação observacional. Dada a quantidade e diversidade de informação que necessita de ser recolhida, a sua análise eficiente será sem dúvida alicerçada por este tipo de ferramentas, uma vez que a respectiva capacidade para desempenhar tarefas que visem o processamento e a integração criteriosa de dados massivos dever-se-á revelar consideravelmente superior à do ser humano.^{102,106,107,108,109,110}

Finalmente, para além da qualificação das características e qualidade dos dados, é também primordial a avaliação prévia e contínua dos EHR e dos sistemas que os alimentam. A planificação da implementação e da manutenção de metodologias de recolha electrónica de dados terá obrigatoriamente que considerar a eficiência de todos processos inerentes, sobretudo a nível do impacto que estes originam na prestação e nos prestadores de cuidados de saúde. Este impacto poderá redundar, eventualmente, na necessidade de reavaliação dos recursos humanos e técnicos institucionais, caso não seja possível desenhar, em determinadas circunstâncias, sistemas otimizados que facilitem o desempenho profissional dos seus utilizadores, ao invés de o antagonizar. A sobrecarga resultante da operacionalização de sistemas de recolha de EHR nos profissionais de saúde parece, aliás, constituir uma das principais barreiras ao adequado cumprimento dos objectivos fundacionais dos registos electrónicos, pelo que não deve ser subvalorizada.^{111,112,113,114} Outra questão subjacente aos EHR, e que terá de ser alvo de cuidadoso planeamento, prende-se com a necessidade de segurança e de garantia de protecção da privacidade dos dados de saúde, particularmente em situações de partilha de dados entre diferentes instituições. Deverão ser utilizadas medidas de segurança comprovadamente eficazes, implementadas e monitorizadas por pessoal

especializado, de modo a que seja assegurado o escrupuloso respeito pelos princípios éticos e legais aplicáveis à protecção de dados pessoais sensíveis. Sempre que possível e aplicável, deve ser requerido, *a priori* (por exemplo, no acto de admissão de um determinado indivíduo numa instituição de saúde) e de forma padronizada e transparente, o consentimento informado da utilização destes dados, previamente anonimizados, e para o fim exclusivo a que se destinam, que deve ser consonante com os mais puros preceitos de utilidade científica e social.^{115,116,117} Esta problemática deverá agudizar-se durante os próximos anos, face ao aumento do investimento privado, e por isso tendencialmente menos transparente, em projectos que envolvem a recolha e tratamento de dados de saúde.^{116,117,118,119}

Reconhecendo as barreiras particulares que dificultam a optimização do papel que se perspectiva para a utilização de *real-world data* na promoção da saúde das populações, diversas iniciativas à escala global foram já colocadas em prática para estimular, sobretudo na área da Oncologia, a utilização deste importante activo, apelidado em 2017 de “novo recurso mais valioso do Mundo”, pelo prestigiado jornal britânico *The Economist* (“*The world’s most valuable resource is no longer oil, but data*”). Estas iniciativas, conduzidas por consórcios que envolvem um largo espectro de *stakeholders*, desde conceituadas sociedades clínicas e autoridades regulamentares, à indústria farmacêutica, visam sobretudo a exponenciação da interoperabilidade dos dados de saúde, face ao potencial que esta característica representa. A ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) tem sido, ao longo dos últimos anos, uma das principais promotoras deste tipo de actividades, estatuto patenteado, de uma forma inicial, através do desenvolvimento e disseminação da plataforma CancerLinQ, implementada em 2013.^{120,121,122,123} Mais recentemente, o papel desta organização de renome mundial adensou-se, através da íntima participação no lançamento da iniciativa mCODE (*Minimal Common Oncology Data Elements*), apresentada com enorme destaque na reunião anual da ASCO, em Junho de 2019. Esta iniciativa visa o uso generalizado de uma ferramenta desenhada para potenciar a recolha e padronização de dados oncológicos, e também a sua utilização para aumentar as taxas de recrutamento de doentes para ensaios clínicos.¹²⁴ Do outro lado do Atlântico, empreendimentos protagonizados por consórcios público-privados, como a aliança europeia HARMONY (*Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology*), na área da

Hemato-Oncologia, ¹²⁵ perseguem também este objectivo comum, actualmente encarado como absolutamente prioritário na agenda presente e futura de todos os actores no espectro dos cuidados de saúde.

Paralelamente, verificou-se também a entrada em cena da Alphabet, proprietária da Google, através da constituição de uma empresa denominada Verily, que em 2017 apresentou o seu primeiro grande projecto, o *Project Baseline*. ^{126,127} Esta forte entrada da iniciativa privada representa mais uma demonstração da preponderância que a gestão analítica de dados de saúde tenderá a assumir na potenciação da condução de ensaios clínicos mais eficientes, um mercado em crescimento exponencial, e que segundo alguns analistas valerá globalmente, em 2026, cerca de 69 mil milhões de dólares. ^{128,129}

No que diz respeito aos *Outcomes* Reportados pelo Doente (PRO), quer pela importância que a sua avaliação deverá assumir durante os próximos anos, quer pelo impacto que a sua estreita monitorização aparenta ter na melhoria de outros *outcomes* clínicos de relevo, a necessidade de recolha e agregação dos respectivos dados desmaterializados em EHR é igualmente fundamental. No entanto, uma vez que os PRO se baseiam em instrumentos (questionários) destinados a serem utilizados de forma independente por doentes e cuidadores, esta questão assume uma diferente dimensão, relativamente aos dados clínicos sistematizados por profissionais de saúde. Assim sendo, algumas particularidades específicas a este nível são dignas de consideração, tanto acerca do planeamento do seu papel futuro, como das dinâmicas particulares que envolvem os processos inerentes à sua recolha e análise, e ainda relativamente às diferentes oportunidades oferecidas pelas mais recentes tecnologias de informação.

De acordo com o que foi anteriormente exposto, os PRO apresentam um potencial clínico ambivalente, dado que a sua utilidade neste âmbito compreende tanto o seu registo, como o eventual desencadear de uma reacção de *feedback* por parte dos profissionais de saúde responsáveis pelos cuidados de rotina ao doente. Desta forma, os dados reportados pelos indivíduos não deverão única e exclusivamente alimentar sistemas de informação para análise futura, mas também encontrar-se suportados por plataformas dinâmicas que permitam a capacitação de uma resposta dos profissionais de saúde, em função de sinais de alerta mensuráveis através de instrumentos de quantificação de PRO. ⁸² Como tal, para a desejável implementação e operacionalização

destes instrumentos de forma massificada na rotina clínica – algo que será previsivelmente edificado nos sistemas de saúde mais evoluídos durante a próxima década –, é fundamental a utilização de uma abordagem intra ou (idealmente) inter-institucional faseada, que inclui diversos elementos-chave. Numa primeira fase, será crucial a recolha e análise da opinião de clínicos e doentes acerca da valoração de sintomatologia específica, da sua correlação com os instrumentos de medida de PRO e literatura disponíveis, e dos sinais de alerta que deverão desencadear respostas associadas. Posteriormente, e tomando como base as conclusões da fase anterior, poderá partir-se de forma sólida para a planificação das medições de PRO a realizar (nomeadamente tipologia, exaustividade, momento e frequência) e das directrizes que deverão suportar uma resposta clínica padronizada a um evento previamente definido. Assim que estes alicerces se encontrem adequadamente definidos, segue-se a fase de implementação propriamente dita, desde o treino do pessoal clínico, não clínico e dos doentes no que diz respeito ao processo, aos PRO e ao *software* a utilizar, até à monitorização de todo o sistema, incluindo uma cuidadosa e permanente análise descritiva do processo de implementação e continuidade. Este ciclo “PDCA-like” (*Plan, Do, Check, Act*) deverá ser fechado num continuum de actividades através da adopção de medidas correctivas e de ajustamento que derivem da monitorização do processo, agindo novamente sobre a fase de planeamento, num processo de melhoria contínua do sistema.^{82,130}

Do ponto de vista da exequibilidade, importa ainda realçar o papel crucial que as mais recentes tecnologias de informação poderão desempenhar na implementação da medição de PRO na prática clínica. Apresentando taxas semelhantes de responsividade face aos instrumentos em formato de papel, a utilização de plataformas electrónicas *online* e de aplicações para dispositivos de comunicação de nova geração (*smartphones, tablets*), cuja comum utilização se encontra cada vez mais massificada, tem o claro potencial de aumentar a eficiência e rapidez do processo de recolha e tratamento de dados, bem como de elicitar a interactividade do sistema e da resposta clínica a potenciais sinais de alerta.^{131,132} Diversos estudos de viabilidade, envolvendo a criação e implementação de plataformas e aplicações móveis destinadas a suportar esta transformação no paradigma de cuidados de saúde de rotina em Oncologia, têm sido reportados nos últimos anos, com resultados muito promissores. Através destes

estudos, foi possível observar *in loco* o sucesso da implementação destas tecnologias, incluindo taxas de aceitação muito positivas no que concerne à participação de doentes e à sua satisfação com os equipamentos e aplicações electrónicas utilizadas, mesmo em indivíduos de idade mais avançada. As taxas de responsividade e de frequência de utilização foram elevadas e a proporção de *missing data* bastante reduzida, sendo que este último aspecto aparenta também ser uma vantagem adicional face aos tradicionais questionários em papel.^{133,134,135,136} Perante estes dados, e face à perspectiva de uma contínua evolução das ciências computacionais e dos hábitos tecnológicos das populações, tudo indica que o recurso generalizado a este tipo de *softwares* poderá ser o último passo em frente a dar, no sentido do revolucionário objectivo que constitui a democratização da medição de *outcomes* reportados pelos doentes no âmbito da prática clínica real.

Finalmente, interessa ainda reflectir um pouco acerca das perspectivas que nos oferece a realidade portuguesa actual, no que diz respeito à disponibilidade de dados electrónicos de qualidade, que viabilizem a implementação de processos sistemáticos para a sua recolha e tratamento. Apesar de Portugal ter sido no passado membro interveniente em diversos projectos relacionados com a implementação de EHR no contexto europeu, apenas muito recentemente o desenvolvimento de registos electrónicos em saúde passou a ser encarado como uma prioridade política no nosso país.¹³⁷ No entanto, após consulta de diversos documentos estratégicos que sustentam a política de saúde nacional, como por exemplo o Plano Nacional de Saúde – Revisão e Extensão a 2020¹³⁸, os Programas de Saúde Prioritários – Metas de Saúde 2020¹³⁹, e a Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde 2015-2020¹⁴⁰, facilmente se depreende que apenas existem ténues referências, e pouco específicas, que reflectam a necessidade de implementação de EHR de qualidade, de forma generalizada, em todas as instituições de saúde.

Uma nova oportunidade para alicerçar a utilização ubíqua de EHR em Portugal surgiu em 2015, por intermédio da criação do SiNATS (Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde), sistema tutelado directamente pelo INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I.P.), e sob a égide da DATS (Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde) da autoridade regulamentar portuguesa.

^{141,142,143} O SiNATS surge com o objectivo de dotar o sistema de saúde nacional de um

instrumento capaz de avaliar a integração e a utilização no seu âmbito das mais diversas tecnologias de saúde (TS) e, nomeadamente, de monitorizar a sua efectividade terapêutica absoluta e relativa. Com efeito, os propósitos do SiNATS compreendem não só a fundamental avaliação prévia das TS (avaliação *ex-ante*), mas também a avaliação da sua efectividade e do seu custo-efetividade de uma forma contínua ao longo do respectivo ciclo de vida, através do recurso à recolha e análise de *real-world data* para estimar o real impacto da adopção de uma dada tecnologia (avaliação *ex-post*). Neste âmbito, foi postulada a implementação de um sistema informatizado destinado à necessária sistematização de RWD, designado por SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação de Tecnologias de Saúde), e que constitui inevitavelmente um dos pilares fundamentais deste modelo conceptual, face à sua incumbência na criação de novos EHR ou reorganização de registos já existentes. A reestruturação de EHR previamente implementados teve sem dúvida a capacidade de acrescentar valor ao panorama português, sobretudo através da operação de unificação dos Registos Oncológicos Regionais num Registo Nacional (RON), com características mais adaptadas a servir as necessidades do SiNATS no que diz respeito à colheita de dados padronizados.^{142,143}

Contudo, e apesar do impacto positivo acima descrito, este ambicioso projecto está ainda longe de atingir a plenitude do seu potencial, sobretudo no que diz respeito ao papel de liderança que poderia desempenhar na criação de novos registos electrónicos unificados e transversais, capazes de agregar dados recolhidos a uma dimensão nacional, mediante critérios normalizados e, sobretudo, com a característica-chave, anteriormente identificada, que é a sua operabilidade inter-institucional. Com efeito, e exceptuando algumas iniciativas isoladas (como por exemplo a recolha de dados de efectividade terapêutica através do Portal de Tratamentos da Hepatite C), pouco de tangível e inovador foi construído neste âmbito até à actualidade. Esta insuficiência dever-se-á primordialmente ao facto de se terem tomado os registos já existentes, e a respectiva optimização, como os pilares fundacionais do SIATS, face ao menor custo desta alternativa, tanto a nível pecuniário como de capital humano, bem como ao facto de esta estratégia permitir assegurar resultados a curto ou médio prazo. No entanto, a referida planificação, sem dúvida adequada numa fase inicial, terá apresentado o efeito perverso de criar a ilusão de que o sistema implementado teria eventualmente atingido um nível adequado. Esta percepção, aliada a uma atmosfera

actual de subfinanciamento das entidades públicas, terá acabado indirectamente por contribuir para o protelar da criação de raiz de novas estruturas de colheita de dados, menos dependentes da heterogeneidade entre as diversas instituições de saúde responsáveis pela recolha dos dados que alimentam o SIATS. Apenas a criteriosa implementação deste tipo de estruturas terá efectivamente o potencial de elevar, de forma definitiva, os EHR nacionais ao estatuto que seria desejável.

Desta forma, e perante a insuficiência de iniciativas impulsionadoras centralizadas, a realidade portuguesa actual no que diz respeito a registos electrónicos acaba por ficar consideravelmente aquém do que seria necessário, e do que se encontra hoje em dia implementado, por vezes há décadas, na grande maioria dos países com sistemas de saúde desenvolvidos.⁸⁸ Com efeito, o presente das fontes de informação em Portugal é muitas vezes pautado por sistemas de ónus institucional, heterogéneos, e onde a transformação digital, caso já tenha ocorrido, é ainda frequentemente recente. Estas características, para além de prejudiciais para a optimização da actividade das próprias instituições de saúde, dificultam inerentemente o funcionamento e a missão dos sistemas de informação avançados, como o SIATS, que deverão ser futuramente implementados de forma a explorar o potencial máximo dos EHR, e que terão de ser alimentados pelos dados recolhidos institucionalmente.

Adicionalmente, uma outra barreira que terá de ser superada no nosso país consiste na actual ausência de utilização de um código identificador único para cada indivíduo, que seja transversal e mandatário para todas as entidades prestadoras de cuidados de saúde. A utilização generalizada deste código, algo que é advogado como essencial para a investigação observacional desde a década de 80 do Século XX,¹⁴⁴ e que se encontra implementado na vasta maioria dos países desenvolvidos,⁸⁸ possibilita, como já foi referido, a colheita de dados relativos a um continuum de cuidados de saúde prestados a esse indivíduo. A execução desta medida, apesar de representar um risco acrescido ao nível da protecção de dados pessoais, e que terá de ser acautelado, reveste-se de carácter fundamental para promover a interoperabilidade dos dados, cuja importância é vital para que os EHR atinjam todo o seu potencial a nível nacional.

Em jeito de sinopse, e de acordo com o que foi descrito, a utilização de EHR deverá elevar-se no futuro, em todas as suas vertentes, a um patamar de destaque na gestão de cuidados de saúde baseados no valor, sustentados em mecanismos de

avaliação sistemáticos, e que garantam um acesso aos cuidados que seja, a todos os níveis, equitativo e fundamentado no maior grau de evidência clínica possível. Contudo, para atingir este objectivo, será fundamental um esforço concertado de todos os *stakeholders* envolvidos na área da saúde, alterando dogmas e paradigmas, no sentido de evoluir de forma constante e inexorável, para cumprir o futuro que nos é perfeitamente legítimo ambicionar.

5.2.3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“O concreto é concreto, porque é a síntese de múltiplas determinações. É, portanto, a unidade da diversidade”. [*Das Konkrete ist konkret, weil es die Zusammenfassung vieler Bestimmungen ist, also Einheit des Mannigfaltigen.*] Karl Marx, a respeito do problema do método na Economia Política (Introdução [À Crítica da Economia Política], 1857)

Através da investigação conduzida no âmbito desta tese, foi possível comprovar a utilidade e a aplicabilidade de diversas metodologias basilares para o conceito de Efectividade Terapêutica Comparativa. Esta disciplina, fundamental, sob diversos prismas, para a perspectiva evolucionária dos cuidados de saúde para as próximas décadas, tem como objectivo último unificar, sob a forma de recomendações baseadas na mais cristalina evidência, recolhida a uma multiplicidade de níveis, padrões de tratamento óptimos para os diversos cenários subjacentes a uma dada condição clínica. Entre os estudos realizados, foi adequadamente testada, e de forma pioneira em Portugal, a exequibilidade de ideologias de investigação observacional inovadoras, concretizadas sobretudo através da medição e comparação de *Patient-Reported Outcomes*, cuja aplicação futura na clínica, para além de parecer ter a capacidade de proporcionar por si só resultados de saúde incrementais, será vital para a implementação de novos paradigmas conceptuais, como o *Value Based Health Care*.

Numa Humanidade em plena revolução tecnológica e demográfica, os diferentes níveis de pressão sobre os sistemas de saúde tornar-se-ão cada vez mais evidentes. A

OCDE estima que, no início da segunda metade do Século XXI (ou seja, daqui a cerca de 30 anos), a percentagem da população acima dos 80 anos de idade atinja os 10% nos países que a constituem. Nos países da União Europeia, o cenário será ainda mais extremo, dado que uma franja demográfica de cerca de 12% terá mais de 80 anos, o que representará um crescimento da ordem dos 100% face às estimativas para 2020.¹⁴⁵ No âmbito dos sistemas de saúde, o impacto a curto prazo destas alterações sentir-se-á primordialmente na diminuição da proporção de população activa disponível para a prestação de cuidados e, simultaneamente, no aumento do número de indivíduos a necessitar de intervenções de saúde de forma continuada, o que irá originar desequilíbrios entre a oferta e a procura muito difíceis de dirimir.¹⁴⁵ No que diz respeito à área da Oncologia, e a título de exemplo, mais de 16,9 milhões de habitantes dos EUA são actualmente sobreviventes de doenças oncológicas, e estima-se, considerando exclusivamente dados demográficos, que este número venha a aumentar em 30% em 2030, para cerca de 22,1 milhões de norte-americanos.¹⁴⁶ Também relacionadas com as alterações nas pirâmides etárias, às quais se aliam as transformações epidemiológicas nos padrões de doença (no sentido da cronicidade) e as evoluções sociais e tecnológicas, as crescentes necessidades de financiamento dos sistemas de saúde constituem uma realidade insofismável, e que tenderá a aumentar de forma exponencial.^{146,147} Efectivamente, prevê-se que, em 2030, os gastos em saúde por parte dos estados que compõem a OCDE alcancem, em média, os 10,2% do respectivo PIB (Produto Interno Bruto), um assinalável crescimento face a esta estimativa para 2015, que é de 8,8% do PIB. O aumento estimado será superior às previsões para o crescimento económico nestes países, pelo que a disparidade resultante exigirá uma clara necessidade de ajustamento das políticas de saúde subjacentes.¹⁴⁷ A adaptação a estas projecções terá de ser efectuada sobretudo a dois níveis: diminuição directa de custos, através de legislação e regulação específica que incida sobre a eficiência e optimização de cuidados e tecnologias de saúde; e diminuição indirecta de custos, por intermédio da redução das cargas de doença nas populações, recorrendo ao rigoroso planeamento e implementação de estratégias comprovadamente eficazes, de base populacional, que visem a promoção da saúde e a prevenção da doença.

Perante todo este cenário, o refinamento metodológico e operacional da investigação observacional, aliado à sinérgica e contínua integração destes dados com a

condução de estudos experimentais adequadamente desenhados e clinicamente relevantes – metodologia que, pelas suas vantagens ao nível da validade interna, não deixará de representar a base da constituição de nexos de causalidade –, serão fulcrais para determinar a capacidade de resposta e de adaptação dos sistemas de saúde aos desafios vindouros. Com efeito, a criação de estruturas organizadas, que permitam a recolha e monitorização de dados relativos aos cuidados de saúde em tempo real, assumirá um papel fundamental para a optimização e mobilização de recursos, numa série de diferentes dimensões. Só desta forma será possível conciliar pressões e respostas, *outcomes* e decisões, investimento e sustentabilidade, expectativas e desempenhos, através de infindáveis ciclos de aprendizagem e aperfeiçoamento, com um objectivo global último que é o de atingir o melhor nível possível de cuidados de saúde, acessíveis de forma universal e equitativa a todas as populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol.* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. Jemal A, Torre LA, Soerjomataram I, Bray F, eds. *The Cancer Atlas, 3rd Ed.* Atlanta (GA), USA: American Cancer Society; 2019. <http://canceratlas.cancer.org>.
3. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;6736(19):1-10. doi:10.1016/s0140-6736(19)32007-0
4. *Cancer Drug Approvals Grew from 4% of U.S. Total in the 1980s to 27% in 2010-18 - Tufts CSDD Impact Report September/October Vol. 21 No. 5.* Boston, Massachusetts; 2019. <https://csdd.tufts.edu/impact-reports/>.
5. *Global Oncology Trends 2019 - Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications.* Parsippany, NJ; 2019. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>.
6. Davis C, Naci H, Gulpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *Bmj.* 2017;359(j4530). doi:10.1136/bmj.j4530
7. Hwang TJ, Franklin JM, Chen CT, et al. Efficacy, safety, and regulatory approval of food and drug administration–Designated breakthrough and nonbreakthrough cancer medicines. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):1805-1812. doi:10.1200/JCO.2017.77.1592
8. Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting European Medicines Agency approvals of cancer drugs, 2014-2016: cross-sectional analysis. *Bmj.* 2019;366(l5221):1-13. doi:10.1136/bmj.l5221
9. ANNOUNCE prompts questions over the Accelerated Approval process. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(August):2019. doi:10.1038/s41571-019-0246-9
10. Ratain MJ, Goldstein DA, Lichter AS. Interventional Pharmacoeconomics — A New Discipline for a Cost-Constrained Environment. *JAMA Oncol.* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1341
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016:mdw235. doi:10.1093/annonc/mdw235

12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J*. 2008;336:924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-1573. doi:10.1093/annonc/mdv249
15. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2925-2933. doi:10.1200/JCO.2016.68.2518
16. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit score. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):336-349. doi:10.1200/JCO.18.00729
17. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: An updated analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(1):21-30. doi:10.1093/jnci/djq456
18. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065-1075.
19. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1426-1434. doi:10.1016/S1470-2045(16)30269-8
20. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2392. doi:10.1001/jama.2017.7105
21. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum [abstract], LBA3. In: *ESMO Congress 2014*. ; 2014. doi:doi:10.1093/annonc/mdu438.13
22. Ludmir EB, Mainwaring W, Lin TA, et al. Factors Associated with Age Disparities among Cancer Clinical Trial Participants. *JAMA Oncol*. 2019;77030:3-7. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2055

23. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol.* January 2013. doi:10.1007/s11523-013-0257-x
24. Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(2):127-135. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.07.005
25. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-579. doi:10.1016/S1470-2045(14)70118-4
26. Hay JW, Smeeding J, Carroll N V., et al. Good research practices for measuring drug costs in cost effectiveness analyses: Issues and recommendations: The ISPOR drug cost task force report - Part I. *Value Heal.* 2010;13(1):3-7. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00663.x
27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) - explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal.* 2013;16(2):231-250. doi:10.1016/j.jval.2013.02.002
28. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(38):1-241. doi:10.3310/hta21380
29. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al. First- and Second-Line Bevacizumab in Addition to Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1112-1118. doi:10.1200/JCO.2014.58.4904
30. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab, bevacizumab, and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2013;17(14):1-237. doi:10.3310/hta17140
31. Goldstein DA, Zeichner SB, Bartnik CM, Neustadter E, Flowers CR. Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Value of Current Therapies. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;(3):1-6. doi:10.1016/j.clcc.2015.10.002
32. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, Von Der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):40-49. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.008

33. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al. Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global Cost-Effectiveness Analysis. *Oncologist*. 2017;22(6):694-699. doi:10.1634/theoncologist.2016-0455
34. Shankaran V, Ortendahl JD, Purdum AG, et al. Cost-effectiveness of cetuximab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer in the United States. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2015;41(1):65-72. doi:10.1097/COC.0000000000000231
35. Riesco-Martínez MC, Berry SR, Ko Y-J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Different Sequences of the Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Wild-Type KRAS Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(6):e710-e723. doi:10.1200/jop.2015.008730
36. Johnston S, Wilson K, Varker H, et al. Real-world Direct Health Care Costs for Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Cetuximab or Bevacizumab-containing Regimens in First-line or First-line Through Second-line Therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(4):386-396.e1. doi:10.1016/j.clcc.2017.03.014
37. Busse A, Lüftner D. What does the pipeline promise about upcoming biosimilar antibodies in oncology? *Breast Care*. 2019;14(1):10-16. doi:10.1159/000496834
38. Casak SJ, Lemery SJ, Chung J, et al. FDA's approval of the first biosimilar to bevacizumab. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4365-4370. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0566
39. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin®), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs*. 2019;33(5):555-570. doi:10.1007/s40259-019-00363-4
40. Rifkin RM, Peck SR. Biosimilars: Implications for Clinical Practice. *J Oncol Pract*. 2017;13(9_suppl):24s-31s. doi:10.1200/jop.2017.025734
41. Franken MD, van Rooijen EM, Uyl-de Groot CA, van Oijen MGH, Koopman M. Cost-effectiveness in colorectal cancer: challenges on quality and comparability. *Color Cancer*. 2016;5:21-31.
42. Sahin IH, Akce M, Alese O, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer*. 2019;(September). doi:10.1038/s41416-019-0599-y
43. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019:1-12. doi:10.1056/NEJMoa1908075
44. Gunjur A. Targeted therapy for BRAF-mutant colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2019;2045(19). doi:10.1016/S1470-2045(19)30644-8
45. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz H, et al. The current state of molecular testing in the treatment of

patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;0(0):caac.21560. doi:10.3322/caac.21560

46. Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC—a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):607-619. doi:10.1038/nrclinonc.2015.129
47. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol*. 2019;37. doi:10.1200/JCO.19.01340
48. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified folfoxiri followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer a randomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):529-536. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5314
49. ClinicalTrials.gov. CELIM2 (NCT01802645). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802645>. Accessed November 13, 2019.
50. ClinicalTrials.gov. TRIPLETE (NCT03231722). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03231722>. Accessed November 13, 2019.
51. Borelli B, Moretto R, Lonardi S, et al. TRIPLETE: A randomised phase III study of modified FOLFOXIRI plus panitumumab versus mFOLFOX6 plus panitumumab as initial therapy for patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2018;3(4):1-8. doi:10.1136/esmoopen-2018-000403
52. Vidal J, Bellosillo B, Santos Vivas C, et al. Ultra-selection of metastatic colorectal cancer patients using next-generation sequencing to improve clinical efficacy of anti-EGFR therapy. *Ann Oncol*. 2019;30(3):439-446. doi:10.1093/annonc/mdz005
53. Morano F, Corallo S, Lonardi S, et al. Negative Hyperselection of Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Who Received Panitumumab-Based Maintenance Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1901254. doi:10.1200/JCO.19.01254
54. ClinicalTrials.gov. FIRE-4 - AIO-KRK-0114 (NCT02934529). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934529>. Accessed November 13, 2019.
55. ClinicalTrials.gov. STRATEGIC-1 (NCT01910610). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910610>. Accessed November 13, 2019.
56. ClinicalTrials.gov. CR-SEQUENCE (NCT03635021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635021>. Accessed November 13, 2019.
57. Unger JM, Nghiem VT, Hershman DL, Vaidya R, LeBlanc M, Blanke CD. Association of National Cancer Institute-Sponsored Clinical Trial Network Group Studies With Guideline Care and New Drug Indications.

JAMA Netw Open. 2019;2(9):e1910593. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10593

58. Higgins J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5. (Green S, ed.); 2011. <http://www.handbook.cochrane.org>.
59. Greenland S, O'Rourke K. Chapter 33: Meta-Analysis. In: Seigafuse S, Bierig L, eds. *Modern Epidemiology*. Third edit. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:652-682.
60. Serghiou S, Goodman SN. Random-Effects Meta-analysis: Summarizing Evidence With Caveats. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(3):301-302.
61. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Green S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5. ; 2011.
62. Smith CT, Oyee J, Marcucci M, et al. Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(Art. No.: MR000007). doi:10.1002/14651858.MR000007.pub3
63. Armstrong K. Methods in comparative effectiveness research. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4208-4214. doi:10.1200/JCO.2012.42.2659
64. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices Task Force Report - Part III. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12(8):1062-1073. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x
65. Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(5):2333-2355. doi:10.1177/0962280215597579
66. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019. doi:10.1038/s41571-019-0167-7
67. Nabhan C, Klink A, Prasad V. Real-world Evidence—What Does It Really Mean? *JAMA Oncol*. 2019:16-18. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0450
68. Greenland S, O'Rourke KJ. Chapter 13: Fundamentals of Epidemiologic Data Analysis. In: Seigafuse S, Bierig L, eds. *Modern Epidemiology*. Third edit. ; 2008:213-237.
69. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: Evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy - An Aide et Recherche en Cancérologie Digestive Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4199-4204. doi:10.1200/JCO.2011.35.5867

70. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
71. Petrelli F, Pietrantonio F, Cremolini C, et al. Early tumour shrinkage as a prognostic factor and surrogate end-point in colorectal cancer: A systematic review and pooled-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(7):800-807. doi:10.1016/j.ejca.2015.02.011
72. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, Giessen-Jung C, Michl M, Mansmann UR. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1927-1936. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.116
73. Schoenfeld D. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards regression Model. *Biometrics*. 1983;39(2):499-503.
74. Vanderbilt University. PS Power and Sample Size Calculations, Version 3.0. 2009:Available from: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/t>.
75. Bacchetti P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. *BMC Med*. 2010;8:17. doi:10.1186/1741-7015-8-17
76. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297. doi:10.1056/NEJMs1609216
77. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer*. 2014;110(3):551-555. doi:10.1038/bjc.2013.725
78. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-2481.
79. Porter ME, Lee TH. The Strategy That Will Fix Health Care. *Harv Bus Rev*. 2013;October:1-19.
80. Porter ME. The Strategy to Transform Health Care and The Role of Outcomes. In: *OECD Policy Forum. People at the Center: The Future of Health*. Paris, France; 2017:1-16.
81. Roydhouse JK, Fiero MH, Kluetz PG. Investigating Potential Bias in Patient-Reported Outcomes in Open-label Cancer Trials. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):457-458. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6205
82. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;38:122-134. doi:10.1200/EDBK_200383
83. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-1501. doi:10.1200/JCO.2013.53.5948

84. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015;34(6):JCO.2015.63.0830-. doi:10.1200/JCO.2015.63.0830
85. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA J Am Med Assoc*. 2017;318(2):197. doi:10.1001/jama.2017.7156
86. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):1-8. doi:10.1093/jnci/djx029
87. Brandt J, Scotté F, Jordan K. Patient reported outcomes (PROs) as a Routine Measure for Cancer Inpatients – the Final Missing Piece of the Puzzle ? *Ann Oncol*. 2019;30(2):167-169. doi:10.1093/annonc/mdy524
88. Oderkirk J. Readiness of electronic health record systems to contribute to national health information and research - OECD Health Working Paper No. 99. *OECD Organ Econ Co-operation Dev*. 2017;(DELSA/HEA/WD/HWP(2017)9):1-81. doi:10.1787/9e296bf3-en
89. Abernethy AP, Etheredge LM, Ganz PA, et al. Rapid-learning system for cancer care. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4268-4274. doi:10.1200/JCO.2010.28.5478
90. Abernethy AP, Abrahams E, Barker A, et al. Turning the tide against cancer through sustained medical innovation: the pathway to progress. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1081-1086. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3430
91. Manion FJ, Harris MR, Buyuktur AG, Clark PM, An LC, Hanauer DA. Leveraging EHR data for outcomes and comparative effectiveness research in oncology. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(6):494-501. doi:10.1007/s11912-012-0272-6
92. Lee SJC, Murphy CC, Geiger AM, et al. Conceptual Model for Accrual to Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2019;JCO.19.00101. doi:10.1200/JCO.19.00101
93. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. *U.S. Food and Drug Administration Press Announcements*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>. Published 2019.
94. Cohen J. At Over \$2 Million Zolgensma Is The World's Most Expensive Therapy, Yet Relatively Cost-Effective. *Forbes*. <https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2019/06/05/at-over-2-million-zolgensma-is-the-worlds-most-expensive-therapy-yet-relatively-cost-effective/#72b4ef9245f5>. Published 2019.

95. Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Regulatory and Scientific Advancements in Gene Therapy: State-of-the-Art of Clinical Applications and of the Supporting European Regulatory Framework. *Front Med*. 2017;4(October):1-18. doi:10.3389/fmed.2017.00182
96. Carvalho M, Martins AP, Sepodes B. Hurdles in gene therapy regulatory approval: a retrospective analysis of European Marketing Authorization Applications. *Drug Discov Today*. 2019;24(3):823-828. doi:10.1016/j.drudis.2018.12.007
97. Campbell JD, Whittington MD. Paying for CAR-T Therapy Amidst Limited Health System Resources. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2095-2097. doi:10.1200/jco.19.01113
98. Simmons M, Singhal A, Lu Z. Text Mining for Precision Medicine: Bringing structure to EHRs and biomedical literature to understand genes and health. *Adv Exp Med Biol*. 2016;939:139-166. doi:10.1007/978-981-10-1503-8_7
99. Kocbek S, Cavedon L, Martinez D, et al. Text mining electronic hospital records to automatically classify admissions against disease: Measuring the impact of linking data sources. *J Biomed Inform*. 2016;64:158-167. doi:10.1016/j.jbi.2016.10.008
100. Bui N, Henry S, Wood D, Wakelee HA, Neal JW. Chart Review Versus an Automated Bioinformatic Approach to Assess Real-World Crizotinib Effectiveness in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2017;(1):1-6. doi:10.1200/cci.16.00055
101. Jacobs C, van Ginneken B. Google's lung cancer AI: a promising tool that needs further validation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;7-8. doi:10.1038/s41571-019-0248-7
102. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(November):703-715. doi:10.1038/s41571-019-0252-y
103. Luo H, Xu G, Li C, et al. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;2045(19):1-10. doi:10.1016/S1470-2045(19)30637-0
104. Halama N. Machine learning for tissue diagnostics in oncology: brave new world. *Br J Cancer*. 2019;121(6):431-433. doi:10.1038/s41416-019-0535-1
105. Patel NM, Micheline V V., Snell JM, et al. Enhancing Next-Generation Sequencing-Guided Cancer Care Through Cognitive Computing. *Oncologist*. 2018;23(2):179-185. doi:10.1634/theoncologist.2017-0170
106. Parikh RB, Manz C, Chivers C, et al. Machine Learning Approaches to Predict 6-Month Mortality Among Patients With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):1-12. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.15997
107. What to expect from AI in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(November):2019. doi:10.1038/s41571-

019-0283-4

108. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(13):1317-1318. doi:10.1001/jama.2017.18391
109. Doupe P, Faghmous J, Basu S. Machine Learning for Health Services Researchers. *Value Heal.* 2019;22(7):808-815. doi:10.1016/j.jval.2019.02.012
110. Tran BX, Latkin CA, Sharafeldin N, et al. Characterizing Artificial Intelligence Applications in Cancer Research using Latent Dirichlet Allocation. *JMIR Med Informatics.* 2019;7:1-13. doi:10.2196/14401
111. Kellermann AL, Jones SS. What It Will Take To Achieve The As-Yet-Unfulfilled Promises Of Health Information Technology. *Health Aff.* 2012;0693(321):63-68. doi:10.1377/hlthaff.2012.0693
112. Carroll AE. How Health Information Technology Is Failing to Achieve Its Full Potential. *JAMA Intern Med.* 2015;169(3):201-202. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3115.Conflict
113. Murphy DR, Giardina TD, Satterly T, Sittig DF, Singh H. An Exploration of Barriers, Facilitators, and Suggestions for Improving Electronic Health Record Inbox-Related Usability. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):1-12. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12638
114. Kroth PJ, Morioka-Douglas N, Veres S, et al. Association of Electronic Health Record Design and Use Factors With Clinician Stress and Burnout. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e199609. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9609
115. Gray EA, Thorpe JH. Comparative effectiveness research and big data: balancing potential with legal and ethical considerations. *J Comp Eff Res.* 2015;4(1):61-74. doi:10.2217/cer.14.51
116. Cohen IG, Mello MM. Big Data, Big Tech, and Protecting Patient Privacy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(12):1141-1142. doi:10.1001/jama.2019.11365
117. Parasidis E, Pike E, McGraw D. A Belmont Report for Health Data. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1493-1495. doi:10.1056/NEJMp1816373
118. Copeland R. Google's 'Project Nightingale' Gathers Personal Health Data on Millions of Americans. The Wall Street Journal. <https://www.wsj.com/articles/google-s-secret-project-nightingale-gathers-personal-health-data-on-millions-of-americans-11573496790>. Published 2019. Accessed November 13, 2019.
119. Wakefield J. Google accused of "trust demolition" over health app. BBC News. <https://www.bbc.com/news/technology-46206677>. Published 2018. Accessed November 13, 2019.
120. ASCO CancerLinQ – Empowering the oncology community to improve quality of care and patient outcomes through transformational analytics. <https://cancerlinq.org/>. Accessed June 13, 2019.

121. Sledge GW, Miller RS, Hauser R. CancerLinQ and the Future of Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2013;33:430-434. doi:10.1200/edbook_am.2013.33.430
122. Shah A, Stewart AK, Kolacevski A, Michels D, Miller R. Building a rapid learning health care system for oncology: Why cancerlinq collects identifiable health information to achieve its vision. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):756-763. doi:10.1200/JCO.2015.65.0598
123. Miller RS, Wong JL. Using oncology real-world evidence for quality improvement and discovery: the case for ASCO's CancerLinQ. *Futur Oncol*. 2018;14:5-8. doi:10.2217/fon-2017-0521
124. mCODE™: Minimal Common Oncology Data Elements – The Initiative to Create a Core Cancer Model and Foundational EHR Data Elements. <https://mcodeinitiative.org/>. Accessed June 13, 2019.
125. HARMONY – Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology. <https://www.harmony-alliance.eu/>. Accessed June 13, 2019.
126. Verily Projects - Project Baseline. <https://verily.com/projects/precision-medicine/project-baseline/>. Accessed October 18, 2019.
127. Project Baseline. <https://www.projectbaseline.com/>. Accessed October 18, 2019.
128. Google sister-company Verily is teaming with big pharma on clinical trials. CNBC webpage. <https://www.cnbc.com/2019/05/20/alphabet-verily-doing-clinical-trials-with-novartis-sanofi-pfizer.html>. Accessed October 18, 2019.
129. Clinical Trials Market Size Worth \$68.9 Billion By 2026. Grand View Research, Inc. <https://www.grandviewresearch.com/press-release/clinical-trials-market>. Accessed October 18, 2019.
130. Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al. Using Stakeholder Engagement to Overcome Barriers to Implementing Patient-reported Outcomes (PROs) in Cancer Care Delivery: Approaches from 3 Prospective Studies. *Med Care*. 2019;57(May):S92-S99. doi:10.1097/MLR.0000000000001103
131. Muehlhausen W, Doll H, Quadri N, et al. Equivalence of electronic and paper administration of patient-reported outcome measures: A systematic review and meta-analysis of studies conducted between 2007 and 2013. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):1-20. doi:10.1186/s12955-015-0362-x
132. Horevoorts NJE, Vissers PAJ, Mols F, Melissa SYT, Van De Poll-Franse L V. Response rates for patient-reported outcomes using web-based versus paper questionnaires: Comparison of two invitational methods in older colorectal cancer patients. *J Med Internet Res*. 2015;17(5):1-12. doi:10.2196/jmir.3741
133. Kamdar M, Centi AJ, Agboola S, et al. A randomized controlled trial of a novel artificial intelligence-based smartphone application to optimize the management of cancer-related pain. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl (May 20, 2019)):11514-11514. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11514

134. Holch P, Warrington L, Bamforth LCA, et al. Development of an integrated electronic platform for patient self-report and management of adverse events during cancer treatment. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2305-2311. doi:10.1093/annonc/mdx317
135. Bae WK, Kwon J, Lee HW, et al. Feasibility and accessibility of electronic patient-reported outcome measures using a smartphone during routine chemotherapy : a pilot study. *Support Care Cancer*. 2018. doi:10.1007/s00520-018-4232-z
136. Benze G, Nauck F, Alt-Epping B, et al. PROoutine: a feasibility study assessing surveillance of electronic patient reported outcomes and adherence via smartphone app in advanced cancer. *Ann Palliat Med*. 2017;6:705-705. doi:10.21037/apm.2017.07.05
137. Milieu Ltd. (Belgium), Time.lex CVBA/SCRL. *Overview of the National Laws on Electronic Health Records in the EU Member States and Their Interaction with the Provision of Cross-Border EHealth Services - Final Report and Recommendations.*; 2014.
https://ec.europa.eu/health/ehealth/projects/nationallaws_electronichealthrecords_en.
138. Direção Geral da Saúde. Plano nacional de saúde: revisão e extensão a 2020. 2015:1-38.
139. Direção Geral da Saúde. Programas de Saúde Prioritários – Metas de Saúde 2020. 2018:1-16.
140. Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde 2015 -2020 - Despacho n.º 5613/2015. *Diário da República, 2ª série - nº 102 - 27 maio 2015*. 2015:13550-13555.
141. *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho – Procede à Criação Do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde.*; 2015. www.dre.pt.
142. Martins J, Rodrigues J, Antunes M, et al. *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde Para Portugal (SiNATS) – Criar o Futuro. INFARMED, I. P.*; 2014.
143. Martins JC. SiNATS: Criar o Futuro. *Rev Port Farmacoter*. 2017;9:222-242.
144. Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(4):371-386. doi:10.1038/clpt.1989.154
145. OECD. Sizing Up the Challenge Ahead: Future Demographic Trends and Long-Term Care Costs. In: OECD Publishing, ed. *Help Wanted? Providing and Paying for Long-Term Care*. Paris, France; 2011:61-84. doi:10.1787/888932400874
146. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;0(0):1-23. doi:10.3322/caac.21565
147. Lorenzoni L, Marino A, Morgan D, James C. Health Spending Projections to 2030: New results based on a revised OECD methodology - OECD Health Working Paper No. 110. *OECD*. 2019;

(DELSA/HEA/WD/HWP(2019)3):1-46. doi:10.1787/5667f23d-en

ANEXOS

ANEXO I – AUTORIZAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA (PROCESSO Nº 195/15)



**CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA**

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, E.P.E.



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



HOSPITAL
Pulido Valente



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



INSTITUTO
de Medicina
Molecular

Presidente

Prof. Doutor José Pereira Miguel

Vice-Presidente

Prof.^a. Doutora Maria Luisa Figueira

Membros

Dra. Ana Luisa Figueiras

Prof. Doutor José Luis Garcia

Padre Fernando sampaio

Prof.^a. Doutora Mafalda Videira

Enf.^a. Maria da Graça Roldão

Dr. Mário Miguel Rosa

Prof. Doutor João Forjaz Lacerda

Prof. Doutor João Lavinha

Prof.^a. Doutora Maria Do Céu Rueff

Prof. Doutor Alexandre Mendonça

Prof. Doutor José Luis Ducla Soares

Exmo. Senhor

Dr. Rui Pedro Marques

Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica

Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Lisboa, 1 de Outubro de 2015

Nossa Ref.^a. Nº 195/15

Assunto: Projecto de Investigação "Associação entre a terapêutica com cetuximab e bevacizumab e outcomes em doentes com cancro colorectal metastizado: Um estudo de efectividade comparativa em Oncologia"

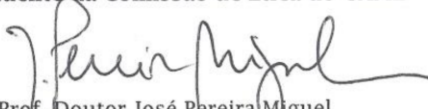
Relator - Prof.^a. Doutora Mafalda Videira

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe, a realizar no âmbito do Doutoramento em Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, obteve, na reunião realizada em 9 de Setembro de 2015, parecer favorável da Comissão de Ética.

Mais se informa que o referido foi autorizado pela Sra. Directora Clínica, Dra. Margarida Lucas.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML


Prof. Doutor José Pereira Miguel

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA (CHLN/FMUL/IMM)

Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes

Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 LISBOA

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2

**ANEXO II – APROVAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE PROTECÇÃO DE DADOS (CNPD),
POR INTERMÉDIO DA AUTORIZAÇÃO N.º 5851/2016**



Proc. n.º 8645/ 2016 | 1

Autorização n.º 5851/ 2016

Rui Pedro Pinheiro Gonçalves Marques notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPD) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de realizar um Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Associação entre a terapêutica com cetuximab e bevacizumab e outcomes em doentes com cancro colorrectal metastizado: um estudo de Efectividade Comparativa em Oncologia .

O participante é identificado por um código especificamente criado para este estudo, constituído de modo a não permitir a imediata identificação do titular dos dados; designadamente, não são utilizados códigos que coincidam com os números de identificação, iniciais do nome, data de nascimento, número de telefone, ou resultem de uma composição simples desse tipo de dados. A chave da codificação só é conhecida do(s) investigador(es).

É recolhido o consentimento expresso do participante ou do seu representante legal.

A informação é recolhida diretamente do titular e indiretamente do processo clínico.

As eventuais transmissões de informação são efetuadas por referência ao código do participante, sendo, nessa medida, anónimas para o destinatário.

A CNPD já se pronunciou na Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios aplicáveis para o correto cumprimento da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, doravante LPD, bem como sobre as condições e limites aplicáveis ao tratamento de dados efetuados para a finalidade de investigação clínica.

No caso em apreço, o tratamento objeto da notificação enquadra-se no âmbito daquela deliberação e o responsável declara expressamente que cumpre os limites e condições aplicáveis por força da LPD e da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho – Lei da Investigação Clínica –, explicitados na Deliberação n.º 1704/2015.

O fundamento de legitimidade é o consentimento do titular.



A informação tratada é recolhida de forma lícita, para finalidade determinada, explícita e legítima e não é excessiva – cf. alíneas a), b) e c) do n.º 1 do artigo 5.º da LPD.

Assim, nos termos das disposições conjugadas do n.º 2 do artigo 7.º, da alínea a) do n.º 1 do artigo 28.º e do artigo 30.º da LPD, bem como do n.º 3 do artigo 1.º e do n.º 9 do artigo 16.º ambos da Lei de Investigação Clínica, com as condições e limites explicitados na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, que aqui se dão por reproduzidos, autoriza-se o presente tratamento de dados pessoais nos seguintes termos:

Responsável – Rui Pedro Pinheiro Gonçalves Marques

Finalidade – Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Associação entre a terapêutica com cetuximab e bevacizumab e outcomes em doentes com cancro colorrectal metastizado: um estudo de Efectividade Comparativa em Oncologia

Categoria de dados pessoais tratados – Código do participante; idade/data de nascimento; género; dados antropométricos; dados da história clínica; dados de meios complementares de diagnóstico; medicação prévia concomitante; dados de qualidade de vida/efeitos psicológicos

Exercício do direito de acesso – Através dos investigadores, presencialmente/ outro

Comunicações, interconexões e fluxos transfronteiriços de dados pessoais identificáveis no destinatário – Não existem

Prazo máximo de conservação dos dados – A chave que produziu o código que permite a identificação indireta do titular dos dados deve ser eliminada 5 anos após o fim do estudo.

Da LPD e da Lei de Investigação Clínica, nos termos e condições fixados na presente Autorização e desenvolvidos na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, resultam obrigações que o responsável tem de cumprir. Destas deve dar conhecimento a todos os que intervenham no tratamento de dados pessoais.

Lisboa, 16-06-2016

Proc. n.º 8645/ 2016 | 3



A Presidente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Filipa Calvão'.

Filipa Calvão

ANEXO III – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30, VERSÃO 3 (QUESTIONÁRIO GLOBAL, OU “CORE”)

PORTUGUESE



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Por favor, responda você mesmo/a a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

--	--	--	--	--

A data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

A data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

Durante a última semana :

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana :

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade <u>social</u> ?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Óptima

ANEXO IV – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-CR29, VERSÃO 2.1 (MÓDULO ESPECÍFICO PARA CANCRO COLORRECTAL)

PORTUGUESE



EORTC QLQ – CR29

Os doentes por vezes referem ter os seguintes sintomas ou problemas. Por favor indique a extensão destes sintomas ou problemas que referiu durante a passada semana. Responda por favor colocando um círculo à volta do número que melhor se adapta à sua situação.

Durante a semana passada:	Nada	Um Pouco	Bastante	Muito
31. Urinou muitas vezes durante o dia?	1	2	3	4
32. Urinou muitas vezes durante a noite?	1	2	3	4
33. Perdeu urina sem querer (incontinência)?	1	2	3	4
34. Doeu-lhe quando urinou?	1	2	3	4
35. Teve dor abdominal (barriga)?	1	2	3	4
36. Teve dor nas nádegas, região anal ou no recto?	1	2	3	4
37. Teve sensação de barriga inchada (distendida) por gases?	1	2	3	4
38. Teve sangue nas fezes?	1	2	3	4
39. Teve muco (“ranho”) nas fezes?	1	2	3	4
40. Teve a boca seca?	1	2	3	4
41. Caiu-lhe o cabelo por causa dos tratamentos?	1	2	3	4
42. Teve alguma alteração do paladar?	1	2	3	4

Durante a semana passada:	Nada	Um Pouco	Bastante	Muito
43. Teve preocupações como vai ser a sua saúde no futuro?	1	2	3	4
44. Preocupou-se com o seu peso?	1	2	3	4
45. Sentiu-se fisicamente menos atractivo como resultado da sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
46. Sentiu-se menos mulher/homem por causa da sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
47. Está descontente com o seu corpo?	1	2	3	4
48. Tem algum saco de ostomia (colostomia/ileostomia)? (por favor assinale a resposta correcta)	Sim		Não	

Por favor siga para a próxima página

Durante a semana passada:

Nada Um Bastante Muito
 Pouco

SÓ SE TIVER UM SACO DE OSTOMIA é que responda a estas questões, se não continue em baixo:

49. Teve perda de gas/flatulência não voluntária que não foi contida pelo saco de ostomia?	1	2	3	4
50. Teve perda de fezes , que o saco de ostomia deixou passar para fora?	1	2	3	4
51. Teve irritação da pele à volta do seu estoma?	1	2	3	4
52. Teve de mudar o saco de colostomia várias vezes durante o dia?	1	2	3	4
53. Teve de mudar o saco de colostomia várias vezes durante a noite?	1	2	3	4
54. Sentiu-se envergonhado devido ao seu estoma?	1	2	3	4
55. Teve algum problema em lidar com o seu estoma?	1	2	3	4

Responda a estas questões SÓ SE NÃO TIVER UM SACO DE OSTOMIA:

49. Teve perda involuntária de gases/flatulência pelo ânus?	1	2	3	4
50. Teve perda involuntária de fezes pela ânus?	1	2	3	4
51. Teve irritação da pele à volta do ânus?	1	2	3	4
52. Durante o dia sentiu o intestino mexer muitas vezes?	1	2	3	4
53. Durante a noite sentiu o intestino mexer muitas vezes?	1	2	3	4
54. Sentiu-se incomodado por causa dos ruídos intestinais?	1	2	3	4

Durante as 4 semanas passadas:

Nada Um Bastante Muito
 Pouco

Só para homens:

56. Até que ponto esteve interessado em sexo?	1	2	3	4
57. Teve alguma dificuldade em ter ou manter uma erecção?	1	2	3	4

Só para mulheres:

58. Até que ponto esteve interessada em sexo?	1	2	3	4
59. Teve dor ou desconforto durante a relação sexual?	1	2	3	4